

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO “LOZANO BLESA”  
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA**



**TRABAJO FIN DE GRADO**

**“EVOLUCIÓN Y RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE  
LOS 500 PRIMEROS TRASPLANTES HEPÁTICOS DEL  
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESA DE  
ZARAGOZA”**

Directora: María José Morandeira García

Codirector: Ariel Gonzáles Sejas

Autora: Beatriz Banga González

Zaragoza, 2015

# ÍNDICE

Índice.....	1
Resumen.....	3
<b>I. Introducción.....</b>	<b>5</b>
1. <u>Historia del trasplante hepático</u> .....	5
2. <u>Anatomía patológica en el trasplante hepático:</u> .....	6
-Estudio del hígado nativo	
-Biopsias T0:B y T0:C	
3. <u>Patología del injerto</u> .....	7
-Fracaso primario del injerto	
-Rechazo del injerto	
-Enfermedad injerto contra huésped	
4. <u>Neoplasias en el injerto:</u> .....	8
-Neoplasias recidivadas	
-Neoplasias de novo	
5. <u>Morbilidad y mortalidad en el trasplante hepático</u> .....	10
6. <u>El retrasplante</u> .....	10
<b>II. Objetivos.....</b>	<b>11</b>
<b>III. Material y métodos.....</b>	<b>11</b>
<b>IV. Resultados.....</b>	<b>13</b>
4.1. <u>Hígado nativo</u> .....	13
4.1.1. Retrasplante hepático.....	14
4.1.2. Relación entre edad e hígado nativo.....	15
4.2. <u>Principales lesiones de las biopsias T0:B</u> .....	16
4.3. <u>Principales lesiones post-revascularización del injerto (biopsias T0:C)</u> ...18	

4.4. <u>Mortalidad en el trasplante hepático</u> .....	19
4.5. <u>Relación entre cáncer y trasplante hepático</u> .....	21
<b>V. Discusión</b> .....	<b>23</b>
<b>VI. Conclusiones</b> .....	<b>30</b>
<b>VII. Anexos</b> .....	<b>31</b>
<b>VIII. Bibliografía</b> .....	<b>37</b>

## **RESUMEN**

**Objetivos:** Realizar un estudio desde el punto de vista anatomopatológico de las principales etiologías de trasplante hepático en los primeros 500 trasplantes llevados a cabo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y comparar los resultados con otros grupos de trabajo.

**Material y métodos:** Estudio de 500 biopsias de hígados nativos, a partir de los cuales se estudiaron a lo largo de 16 años diferentes variables (indicaciones de trasplante y su distribución por edades, lesiones de biopsia T0:B y T0:C, y mortalidad en el trasplante hepático), mediante una estadística descriptiva.

**Resultados y discusión:** Según los resultados de este estudio, el principal hallazgo anatomopatológico en hígado nativo es la cirrosis alcohólica (37,80%), y el mayor porcentaje de trasplantes se llevaron a cabo en pacientes incluidos en un rango de edad de 50-60 años (39%). La principal causa de retrasplante hepático es el rechazo crónico severo (23,43%). Las lesiones anatomopatológicas más frecuentes en las biopsias T0:B fueron los cambios mínimos portales y lobulillares (68,5%) y en las biopsias T0:C los cambios de preservación grado I (74,16%). La cirrosis alcohólica en hígado nativo se asocia a mayor mortalidad (23,5%), así como el rango de edad comprendido entre 50-60 años (41,75%). Los cambios de preservación grado II son los que han presentado mayor proporción de fallecidos (42,60%). En cuanto a la patología oncológica, el hepatocarcinoma es la patología más frecuente.

**Conclusiones:** La indicación más frecuente de trasplante hepático en nuestro medio es la cirrosis alcohólica, y la causa principal de fracaso hepático y retrasplante es el rechazo crónico. El hepatocarcinoma es la tercera patología más frecuente en hígado nativo. Los cambios de preservación en las biopsias T0:C no están directamente relacionadas con la mortalidad en el trasplante hepático.

**Palabras clave:** Trasplante hepático, cirrosis alcohólica, cirrosis virales, hepatocarcinoma.

## **SUMMARY**

**Objectives:** Anatomopathological study of main liver transplant etiologies in the first 500 transplants performed in the “Lozano Blesa” University Clinical Hospital in Zaragoza and comparing results with other work groups.

**Methods:** Study of 500 biopsies of native livers which were studied over 16 different variables (indications of liver transplant and their distribution by age, injury in T0:B and T0: C biopsy , and mortality in liver transplant), using descriptive statistics.

**Results and discussion:** According to the results of this study, the main anatomopathological finding in native liver is alcoholic cirrhosis (37.80%), and the highest percentage of transplants are performed in patients in an age between 50-60 years (39%). The main cause of liver retransplantation is severe chronic rejection. The most common pathological changes in the T0

biopsies: B were minimal changes portals and lobular (68.5%) and in biopsies T0: C preservation changes grade I (74,16%). Native alcoholic liver cirrhosis is associated with higher mortality (23.5%) and the age range 50-60 years (41.75%). Preservation changes degree II are those who have presented more proportion of deaths (42,60%). Regarding oncologic disease, hepatocellular carcinoma is the most common pathology.

**Conclusions:** Alcoholic cirrhosis is the main indication for liver transplant, and chronic rejection is the leading cause of liver failure and retransplant. Hepatocellular carcinoma is the third most common native liver pathology. Preservation changes in biopsies T0: C are not directly associated to mortality in liver transplant.

**Keywords:** Liver transplant, alcoholic cirrhosis, viral cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

## I-INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático está indicado en la enfermedad hepática terminal irremediable. La escasez de donantes de órganos sigue siendo el principal obstáculo para el tratamiento de este grupo de pacientes, a pesar de que las técnicas quirúrgicas han avanzado enormemente. El trasplante de hígado de donante vivo ha surgido como una alternativa a un trasplante de hígado de donantes fallecidos debido al creciente número de pacientes en espera de trasplante hepático (50, 42). Para aquellos con enfermedad hepática terminal, ofrece las ventajas potenciales de un tiempo de espera más corto, un injerto óptimo de donantes, y la capacidad para optimizar la salud del receptor (50, 42). El trasplante hepático es una modalidad terapéutica que consiste en la implantación de un hígado donante en un organismo receptor (50).

Se denomina **trasplante hepático ortotópico** cuando el hígado nativo del receptor es resecado y en su lugar se implanta de forma anatómicamente normal, el hígado donante. Esta es la modalidad más empleada en la práctica clínica. Se denomina **trasplante hepático auxiliar** cuando el hígado nativo del receptor se conserva y el hígado donante se implanta en una localización ectópica (trasplante heterotópico). Cuando se implanta una porción del hígado se denomina **trasplante hepático parcial**. Este puede ser realizado por cuestiones de espacio, generalmente se lleva a cabo en el trasplante infantil (trasplante hepático reducido) o con el objetivo de emplear un mismo hígado para dos receptores ( trasplante hepático dividido o “split liver”). También puede realizarse el trasplante hepático parcial procedente de un donante vivo (37). Lamentablemente, una proporción significativa de los receptores del hígado (7,6% -19,4%) sufrirá pérdida del injerto y será el retrasplante hepático su única opción de tratamiento (1).

Al igual que ocurre con el trasplante de otros órganos sólidos, hay tres fases en el proceso del trasplante hepático:

1. La evaluación y selección de los pacientes que pueden necesitar este procedimiento terapéutico (49).
2. La propia realización del trasplante, que requiere tres intervenciones ( la extracción del hígado donante, extracción del hígado enfermo y su implantación en el receptor) (49).
3. El cuidado y seguimiento del paciente tras la implantación del injerto (49).

### **1. HISTORIA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

El primer trasplante hepático practicado en un ser humano fue llevado a cabo el 1 de marzo de 1963 por el Dr. Starzl y su equipo en el Centro Médico de Denver (Universidad de Colorado) (19). Los resultados iniciales fueron muy pobres, falleciendo la mayoría de los pacientes en el perioperatorio, y hasta 1967 no se obtuvo la primera supervivencia superior a un año (20). En Europa, el primer trasplante hepático con éxito llegó en 1968, a manos del Dr. R. Williams ( Hospital King's College de Londres) crearon el que fue el segundo gran equipo pionero del trasplante hepático en seres humanos (21). En España, el primer trasplante hepático fue realizado el 23 de febrero de 1984 por los Dres. C. Margarit y E. Jaurrieta ( Hospital de Bellvitge, Barcelona) (22).

En la década de los 70 se hicieron algunos adelantos en la estandarización del procedimiento quirúrgico, la técnica de la anestesia, la selección de los receptores, o la conservación del hígado donante (22). La mejoría que supuso la incorporación de esta nueva pauta inmunosupresora fue el factor decisivo para que se reconociera al trasplante hepático como una modalidad clínica de tratamiento válida para ciertas enfermedades hepáticas irreversibles. Tal reconocimiento tuvo lugar en junio de 1983, en una reunión del National Institute for Health celebrada en Washington a partir de la cual surgieron numerosos nuevos centros de trasplante hepático por todo el mundo (44).

## **2. ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

### **2.1- Estudio del hígado nativo**

Es de gran importancia la realización de un exhaustivo estudio anatomopatológico de los hígados nativos.

Prácticamente todas las enfermedades del hígado, son capaces en sus fases más avanzadas, de conducir al hígado a una insuficiencia o fallo terminal de su funcionamiento. Es importante conocer cuales son esas patologías en los hígados nativos (hígado enfermo que se sustituye por otro) para poder valorar posteriormente las posibles recurrencias de las enfermedades primarias.

Entre las patologías más citadas en la bibliografía se encuentran las siguientes (10):

- Cirrosis alcohólica
- Cirrosis por VHC
- Neoplasia maligna en el hígado y conductos biliares intrahepáticos
- Fallo hepático fulminante
- Malformaciones congénitas de vesícula biliar, conductos biliares e hígado
- Otras alteraciones del tracto biliar
- Enfermedades metabólicas
- Tromboembolismo y trombosis
- Cirrosis biliar primaria
- Hepatitis autoinmune

### **2.2- Biopsias T0:B y T0:C**

Para el correcto manejo de las alteraciones microscópicas que pueden producirse en el hígado trasplantado, es importante conocer la morfología previa del injerto. Este conocimiento se obtiene mediante el estudio de las biopsias tiempo 0 (T0), que servirán de referencia básica para biopsias posteriores, al informar sobre la posible existencia de lesiones que pudieran favorecer un fracaso y/o dificultar la interpretación de las biopsias subsiguientes (30). La biopsia T0:B es tomada del hígado donante una vez explantado, y la biopsia T0:C (post-revascularización) es la que se obtiene cuando el hígado ha sido implantado en el receptor y revascularizado.

La biopsia T0:B nos informa del estado del hígado donante. Cuando el aspecto macroscópico o la función y bioquímica del mismo no son normales, estas biopsias se llevan a cabo rápidamente, con cortes en congelación, es decir, mediante biopsia intraoperatoria. Este diagnóstico anatomopatológico urgente, es de gran trascendencia para la decisión final de si el hígado donante es o no válido para ser trasplantado (26). La biopsia T0:C, nos informa sobre los cambios denominados de preservación del injerto. La realización de dos biopsias T0 nos permite diferenciar entre los cambios propios del donante, y los cambios de preservación.

Por preservación se entiende el mantenimiento del hígado donante desde su extracción del donante hasta su colocación en el receptor. Su objetivo es evitar las denominadas lesiones de preservación, que son de dos tipos: la lesión de preservación que produce la falta de flujo sanguíneo en el órgano (lesión isquémica) y la lesión de preservación que puede producirse como consecuencia del restablecimiento de la circulación de la sangre (lesión de reperfusión) (29). Los cambios de preservación son secundarios al período de isquemia fría, y al trauma inevitable del órgano durante su extracción e implante.

En cuanto a los cambios microscópicos que se producen, en los cambios de preservación se observan áreas de necrosis hemorrágicas subcapsulares en el lobulillo y polimorfonucleares neutrófilos periportales y pericentrales. Pueden existir también hepatocitos en degeneración hidrópica o baloniforme generalmente centrolobulillares, debidos al aumento de la permeabilidad de la membrana citoplasmática al sodio y agua, que cuando es intensa puede estar asociada al fallo primario del injerto (26). Estos cambios según su intensidad se gradúan en leves, moderados o severos (grado I, II, III). Son generalmente pasajeros y sólo cuando so severos sugieren la posibilidad de mala evolución del trasplante (26).

La presencia de pigmento biliar intracitoplasmático acompañado o no de cambio hidrópico, sin inflamación relevante denominada “colestasis funcional” o “de Williams”, puede durar hasta dos o tres semanas postrasplante, y se atribuye a alteración de la secreción biliar por lesión mitocondrial de los hepatocitos dañados en el período de isquemia fría. Desaparece espontáneamente (30).

### **3. PATOLOGÍA DEL INJERTO**

#### **3.1-Fracaso primario del injerto**

El fallo primario del injerto se caracteriza por la ausencia de funcionamiento del órgano inmediatamente tras su implantación sin fallo técnico (vascular) demostrable. Se manifiesta a las pocas horas del trasplante y cursa con alteración de las pruebas de función hepática, coagulopatía incorregible, hipoglucemia, acidosis metabólica, fallo renal, coma y shock. Estas manifestaciones conducen a la pérdida del injerto habitualmente en la primera semana de curso postrasplante (46). Strasberg ha aportado una definición operativa del fallo primario, que sería toda la muerte o retrasplante sucedidos durante las dos primeras semanas del trasplante en cualquier paciente con disfunción primaria del injerto (46).

### **3.2-Rechazo del injerto**

El rechazo del injerto se puede definir como una reacción inmunológica ante la presencia de un tejido o un órgano extraño, y que tiene el potencial de producir la disfunción y el fracaso de dicho órgano (37). Según su distinto comportamiento clínico, el rechazo del injerto hepático ha sido dividido en: rechazo hiperagudo, rechazo agudo, y rechazo crónico.

El rechazo hiperagudo sucede en cuestión de pocas horas tras el trasplante, mientras que el rechazo agudo y el rechazo crónico suelen aparecer más tarde, el primero a los pocos días o semanas, y el segundo a las pocas semanas o meses.

Desde un punto de vista patogénico, el rechazo se ha dividido en rechazo humoral y rechazo celular. El rechazo humoral es una respuesta contra el injerto mediada por anticuerpos, y su expresión anatomoclínica es lo que constituye el rechazo hiperagudo (37). El rechazo celular es una respuesta mediada por células, y su expresión anatomoclínica ha sido separada en dos formas, el rechazo agudo y el rechazo crónico. El rechazo agudo se caracteriza por:

- Inflamación portal mixta con linfocitos y polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos (37).
- Lesión ductal, con ductos biliares con infiltrados de linfocitos y neutrófilos, y cambios degenerativos epiteliales con desorganización y vacuolización (37).
- Endotelitis venosa, siendo este el hallazgo más específico para el diagnóstico de rechazo celular ( se produce en las venas portales y centrolobulillares). Pueden observarse también otros cambios histológicos no específicos como colestasis canalicular, degeneración baloniforme hepatocitaria, necrosis focal con cuerpos acidófilos y necrosis confluyente (37).

Existen varios grados de rechazo celular (grado I, II, III).

El rechazo ductopénico o crónico, se puede producir desde la tercera semana postrasplante y puede evolucionar rápidamente. Los mecanismos de lesión son lesión inmunológica directa al epitelio biliar y/o por lesión isquémica indirecta del epitelio biliar, secundario a endoarteritis obliterativa de las arterias hepáticas. El segundo mecanismo es el más frecuente, pudiendo observarse endoarteritis obliterante en un 90% de los rechazos ductopénicos. Existen tres grados de rechazo crónico ( I, II, III) (37).

### **3.3-Enfermedad injerto contra huésped**

Se produce porque en el injerto hepático persisten células mononucleares inmunocompetentes del donante. Son frecuentes las formas autolimitadas subclínicas, en las que las células del donante interactúan con el sistema inmune del huésped, aunque la forma aguda es rara (12).

## **4. NEOPLASIAS EN EL INJERTO**

### **4.1-Neoplasias recidivadas**

Las hepatopatías no neoplásicas constituyen en la actualidad la mayoría de las indicaciones de trasplante hepático y la tendencia actual es el descenso de la indicación neoplásica. En los pacientes con neoplasia irresecable, el trasplante hepático es la terapéutica que ofrece una supervivencia más prolongada (38).

El hepatocarcinoma es la neoplasia maligna primaria más frecuente. La incidencia mundial del carcinoma hepatocelular va en aumento, y se estiman 750.000 nuevos pacientes por año (24). A consecuencia de la epidemia del virus de la hepatitis C (VHC), la incidencia de cirrosis hepática relacionada con VHC y cáncer de hígado está aumentando en los países occidentales y Japón (43). Por otra parte, la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica se han identificado como un factor de riesgo de hepatocarcinoma en los países occidentales (15). Teniendo en cuenta la proporción de la obesidad en la población occidental, es probable que aumenten los casos de hepatocarcinoma como resultado de la esteatohepatitis no alcohólica.

Los programas de vigilancia todavía no están implementados en muchas regiones, y existe una oportunidad real para mejorar el número de pacientes diagnosticados con hepatocarcinoma en una etapa temprana mediante la promoción de una vigilancia adecuada en los grupos de alto riesgo. Pacientes con hepatocarcinoma con el tamaño del tumor limitado sin invasión vascular macroscópica tienen un resultado favorable tras el trasplante hepático ortotópico. En ausencia de contraindicaciones el trasplante hepático ortotópico es el tratamiento de elección en etapas tempranas en muchos centros (28). La supervivencia libre de recidiva a los 5 años en este grupo de pacientes es superior al 80% (33). La recurrencia después del trasplante hepático se convertirá en un problema significativo en los próximos años, incluso con una tasa de recurrencia esperado por debajo del 20% (39). El propio injerto hepático y los pulmones son los lugares donde más frecuentemente recidiva.

El colangiocarcinoma es un tumor heterogéneo derivado de la vía biliar con las características de la diferenciación del epitelio biliar (35). El colangiocarcinoma perihiliar implica los grandes conductos biliares en el hilio hepático, y es el tipo de colangiocarcinoma más común, representa el 50% de los casos de colangiocarcinoma (35). Los registros epidemiológicos han indicado un aumento global de las tasas de incidencia y mortalidad del colangiocarcinoma intrahepático y bajada de los índices de colangiocarcinoma intrahepático + colangiocarcinoma extrahepático en las últimas tres décadas (35). Los colangiocarcinomas se clasifican según los patrones de crecimiento primario: intraductal, infiltrante, infiltrante periductal, y subtipos de masas de formación (35).

Histológicamente, los colangiocarcinomas son altamente desmoplásicos, con abundante estroma fibroso y con gran producción de mucina. Los colangiocarcinomas intrahepáticos son a menudo bien diferenciados, con un patrón de crecimiento papilar característico y gran producción de mucina. Dentro de este grupo de tumores se encuentran los colangiocarcinomas intrahepáticos tubulares, y presentan una arquitectura predominantemente tubular y producción de mucina escasa (25). Los colangiocarcinomas intrahepáticos tienen mejor pronóstico que los otros subtipos.

#### **4.2-Neoplasias de novo**

En los pacientes trasplantados se han observado procesos linfoproliferativos que se han relacionado con la inmunosupresión que conlleva el trasplante. Estos han sido recogidos bajo el término de desórdenes linfoproliferativos pos-trasplante, y engloban tanto auténticas neoplasias (monoclonales) como proliferaciones policlonales (32).

## **5. MORBILIDAD Y MORTALIDAD DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

La muerte en esta población se produce habitualmente por la concurrencia de varias complicaciones, algunas de ellas hepáticas y otras extrahepáticas. Suele ser difícil asignar una única causa de muerte a cada paciente y por ello los resultados pueden variar de una a otra serie en función de los criterios que se empleen al jerarquizar estas complicaciones. La inmunosupresión que soportan estos pacientes no solo incrementa la incidencia y severidad de infecciones sino que los expone a infecciones oportunistas (40). Otras causas de muerte son el fallo multiorgánico, la hemorragia cerebral, el infarto agudo de miocardio o las neoplasias recidivadas o de novo (14).

## **6. EL RETRASPLANTE**

La decisión de ofrecer retrasplante es a menudo un dilema clínico difícil. La incidencia de retrasplante varía entre el 5% y el 22% (8) y como el número de trasplantes realizados con injertos marginales e injertos de donantes a corazón latiendo es cada vez mayor, la incidencia de pérdida del injerto está también aumentando; Por lo tanto, el aumento de la necesidad de retrasplante de hígado (4) se asocia con las tasas de supervivencia del paciente y del injerto, siendo estas más bajas que las tasas equivalentes después del trasplante primario (1). Las principales razones de malos resultados después del retrasplante son las infecciones, complicaciones sépticas y hemorrágicas y fallo multiorgánico (5).

Dada la escasez de órganos disponibles para trasplante, hay una cuestión ética de la equidad en la distribución de este recurso escaso. También se sabe que es más caro el trasplante, y 6 meses de cuidados postoperatorios de los pacientes (2 veces mayor que los pacientes con un solo injerto) (34).

El retrasplante evita la muerte de pacientes con graves complicaciones localizadas en el propio injerto (34).

## **II-OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo es realizar un estudio desde el punto de vista anatomopatológico de las principales etiologías de trasplante hepático en los primeros 500 trasplantes llevados a cabo en nuestra comunidad, los cambios de preservación según patologías del hígado nativo, sexo y edad de receptor y la supervivencia en el receptor según edad, sexo y patología del hígado nativo, relacionándolos entre sí y comparándolos con otros grupos de trabajo.

## **III-MATERIAL Y MÉTODOS**

Para realizar nuestro trabajo hemos estudiado los primeros 500 trasplantes hepáticos realizados en el HCU Lozano Blesa de Zaragoza, que fueron realizados entre Diciembre de 1998 y Julio de 2014, correspondientes a 443 pacientes.

De los 500 trasplantes, 64 pacientes fueron sometidos a retrasplante (56 pacientes a un retrasplante, 6 pacientes a 2 retrasplantes y 2 pacientes a 3 retrasplantes), pero 7 proceden de otros centros y 57 corresponden a pacientes de este hospital, por lo tanto para llevar a cabo nuestro estudio contamos con un número total de pacientes de 443.

Así pues, el material del estudio se constituyó por:

1. Los 500 hígados nativos de los 500 primeros trasplantes hepáticos del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, que se realizaron entre el periodo comprendido entre el 16 de diciembre de 1998 y el 16 de julio de 2014.
2. Las biopsias T0:B de esos 500 trasplantes (419).
3. Las biopsias T0:C de esos 500 trasplantes (480).

Las variables del estudio corresponden a los datos demográficos recogidos de las hojas de estudio anatopatológico:

- Edad
- Sexo
- Fecha en la que se lleva a cabo el trasplante hepático
- Fecha de trasplante hepático previo, en el caso de que lo hubiera.
- Biopsia de hígado nativo
- Biopsia T0:B
- Biopsia T0:C
- Fecha del fallecimiento

De las biopsias estudiadas se realizaron estudios microscópicos mediante las técnicas anatomopatológicas habituales para el estudio de la patología hepática, como son:

- Hematoxilina-eosina
- PAS+ Diastasa
- Tricrómico de Gomori
- Reticulina
- Azul de Berlín
- Células plasmáticas (por inmunohistoquímica)

El análisis de los datos recogidos se llevó a cabo mediante una estadística descriptiva, en concreto estudio transversal o de prevalencia, cuyo objetivo es estudiar las relaciones entre la enfermedad y sus factores de riesgo en un momento concreto del tiempo. La recogida de datos fue retrospectiva, y concluyó con los siguientes datos:

- Diagnósticos anatomopatológicos del hígado nativo.
- Distribución por edades de las principales indicaciones de trasplante hepático
- Principales lesiones anatomopatológicas en las biopsias T0:B
- Principales lesiones anatomopatológicas en las biopsias T0:C
- Mortalidad en el trasplante hepático
- Incidencia neoplásica en los hígados nativos.

Para el análisis de estas variables, se emplearán técnicas de estadística descriptiva para facilitar la organización, el resumen y la comunicación de datos. Los elementos estadísticos calculados son la media aritmética, la prevalencia, y el tanto por cien de proporciones.

En nuestro estudio las variables son cuantitativas. Para la representación gráfica de las variables cuantitativas discretas se ha empleado el diagrama de barras y el diagrama sectorial, y para la representación gráfica de las variables cuantitativas continuas se ha empleado el histograma de frecuencias. Los datos fueron recogidos en protocolos manuales e introducidos en una base de datos informatizada con el programa Microsoft Excel. El estudio estadístico también se llevó a cabo mediante este programa, y consistió en una estadística descriptiva.

## IV. RESULTADOS

### 4.1.Higado nativo

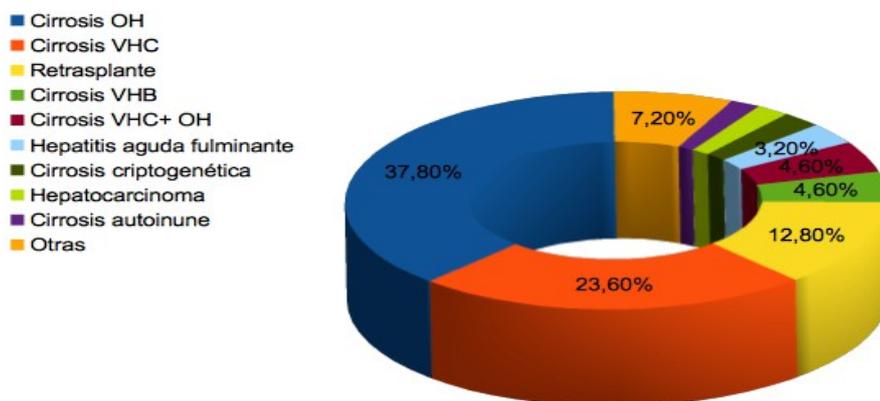
En los 16 años estudiados (1998-2014), se estudiaron las biopsias de 500 hígados nativos, pertenecientes a 443 pacientes, de los cuales 64 pacientes fueron sometidos a retrasplante, y 183 pacientes fallecieron.

En la tabla 1 aparecen reflejadas las patologías que condujeron a los 443 pacientes al trasplante hepático. Un 37,8% del total de pacientes trasplantados presentaron cirrosis alcohólica en el hígado nativo [189 pacientes, de los cuales aproximadamente un 34,7% presentaron también un hepatocarcinoma (foto 8)]. La segunda indicación más frecuente de trasplante hepático es según nuestro estudio la cirrosis VHC (fotos 3 y 4) (118 pacientes, de los cuales un 23,60% también presentaron un hepatocarcinoma asociado). Un 12,80% del total de pacientes trasplantados requirieron ser retrasplantados (64 pacientes).

**Tabla 1: Hígado nativo**

<b>Cirrosis alcohólica</b>	189	37,80%	<b>46 hepatocarcinomas (34,07%)</b>
<b>Cirrosis VHC</b>	118	23,60%	<b>54 hepatocarcinomas (40%)</b>
<b>Retrasplante hepático</b>	64	12,80%	
<b>Cirrosis VHB</b>	23	4,60%	<b>11 hepatocarcinomas (8,14%)</b>
<b>Cirrosis VHC+ alcohol</b>	23	4,60%	<b>8 hepatocarcinomas (5,92%)</b>
<b>Hepatitis aguda fulminante</b>	16	3,20%	
<b>Cirrosis criptogenética</b>	12	2,40%	<b>1 hepatocarcinomas (0,74%)</b>
<b>Hepatocarcinoma</b>	10	2,00%	<b>1 colangiocarcinoma (0,74%)</b>
<b>Cirrosis autoinmune</b>	9	1,80%	
<b>Cirrosis biliar primaria</b>	5	1,00%	
<b>Cirrosis por déficit de alfa 1 antitripsina</b>	3	0,60%	
<b>Cirrosis VHB+ VHC</b>	2	0,40%	<b>1 hepatocarcinoma (0,74%)</b>
<b>Cirrosis VHB+ VHC+ alcohol</b>	2	0,40%	
<b>Colangitis esclerosante primaria</b>	2	0,40%	
<b>Hepatitis crónica VHC</b>	2	0,40%	<b>1 hepatocarcinoma (0,74%) 1 colangiocarcinoma (0,74%)</b>
<b>Cirrosis biliar congénita</b>	1	0,20%	<b>1 hepatocarcinoma (0,74%)</b>
<b>Cirrosis VHB+ VHC+ VHD</b>	1	0,20%	<b>1 hepatocarcinoma (0,74%)</b>
<b>Hiperplasia nodular</b>	1	0,20%	
<b>Otros diagnósticos</b>	17	3,40%	<b>1 hepatocarcinoma (0,74%)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>500</b>		<b>125</b>

## Grafico 1: Hígado nativo



### 4.1.1. Retrasplante hepático

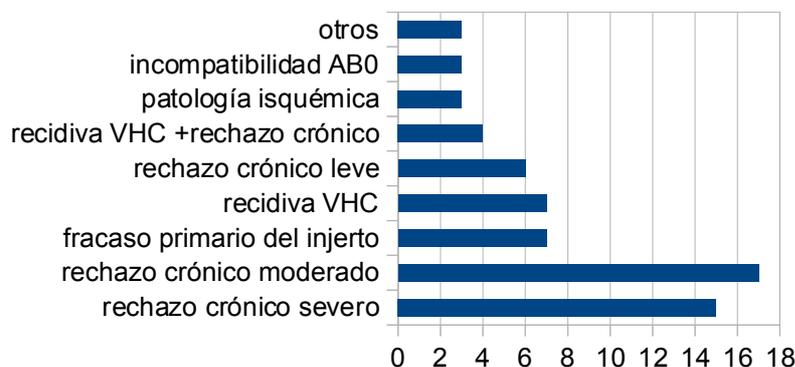
En la tabla número 2 se reflejan los resultados del estudio anatomopatológico de las biopsias de los pacientes que requirieron trasplante. Como ya se comentó anteriormente, el total de pacientes trasplantados es de 64 (56 pacientes a un trasplante, 6 pacientes a 2 trasplantes y 2 pacientes a 3 trasplantes), 7 de estos provienen de otro centro hospitalario, y 57 pertenecen al HCU Lozano Blesa de Zaragoza. Del total de trasplantes, 56 han sido únicos y 8 múltiples.

La lesión más prevalente en estos pacientes fue el rechazo crónico severo (fotos 10 y 11) (23,43%), de los cuales 5 de ellos además presentaron trombosis portal en la biopsia. El 15,62% de las biopsias presentaban rechazo crónico moderado, patología biliar y patología isquémica, de los cuales 4 presentaron también trombosis portal. El rechazo crónico moderado más patología biliar estaba presente en el 10,93% de las biopsias estudiadas, y de estas, 2 de ellas presentaron también trombosis portal.

Las causas menos frecuentes de trasplante corresponden a un 4,68% del total de las biopsias estudiadas, y aquí se encuentran una recidiva por cirrosis alcohólica (fotos 1 y 2) y una cirrosis autoinmune.

En cuanto al VHC, 7 fueron trasplantados por recidiva de la enfermedad primaria, y 5 por rechazo crónico + VHC. Por lo que el total de trasplantes por patología VHC son 12 pacientes.

### Grafico 2: Principales causas de trasplante hepático



**Tabla 2: Causas de retrasplante**

Rechazo crónico severo	15 (23,43%)	5 (27,77%)trombosis portal
Rechazo crónico moderado +patología biliar + patología isquémica + patología biliar	10 (15,62%)	4 (22,22%)trombosis portal
Fracaso primario del injerto	7 (10,93%)	2 (11,11%)trombosis portal
Recidiva VHC	7 (10,93%)	5 (27,77%)trombosis portal
Rechazo crónico leve	6 (9,37%)	1 (5,55%)trombosis portal
Recidiva VHC+ Rechazo crónico	5 (7,81%)	
Incompatibilidad AB0	3 (4,68%)	
Patología isquémica	2 (3,12%)	1 (5,55%)trombosis portal
Otros	2 (3,12%)	
<b>TOTAL</b>	<b>64</b>	<b>18</b>

#### **4.1.2.Relación entre edad e hígado nativo**

En la tabla 3 se muestra la distribución por edades de la patología del hígado nativo. El rango de edad más prevalente es el comprendido entre los 50-60 años de edad (39%), seguido del rango comprendido entre 60-70 años (33,4%) y el comprendido entre los 40-50 años (20,1%).

En el rango de edad comprendido entre 50-60 años de edad, el 13% de las indicaciones de trasplante hepático fue a causa de cirrosis alcohólica, el 2,8% por cirrosis VHC y otro 2,8% eran retrasplantes. El 5,8% de las indicaciones de trasplante hepático en este rango de edad lo componen un conjunto de patologías poco prevalentes, como déficit de alfa 1 antitripsina o cirrosis biliar primaria, que han sido agrupadas por su baja prevalencia.

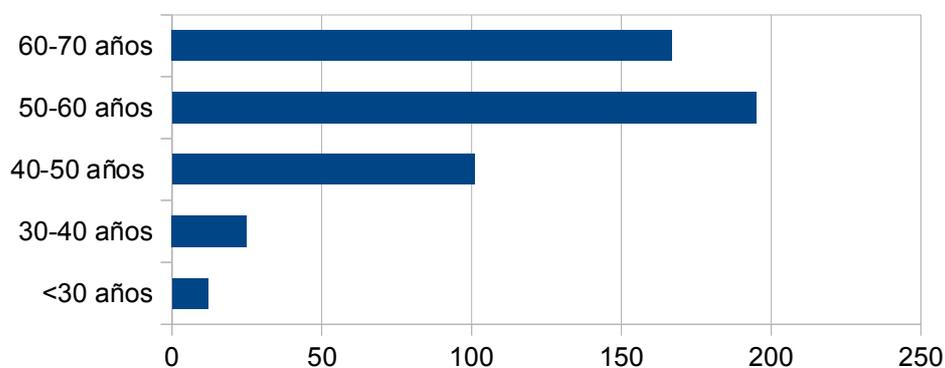
En el rango de edad de los 60-70 años, la patología más prevalente fue la cirrosis alcohólica, siendo responsable del 9% de los trasplantes que se realizaron en este rango de edad.

En el rango de edad comprendido entre los 40-50 años, la responsable del 5,6% de los trasplantes hepáticos es la cirrosis alcohólica.

**Tabla 3: Distribución por edades de la patología en hígado nativo**

	<30 años	30-40 años	40-50 años	50-60 años	60-70 años
Cirrosis OH	-	4 (0,8%)	28 (5,6%)	65 (13%)	45 (9%)
Cirrosis VHC	-	2 (0,4%)	19 (3,8%)	24 (2,8%)	23 (4,6%)
Cirrosis OH+ cirrosis VHC	-	2 (0,4%)	6 (1,2%)	6 (1,2%)	3 (0,6%)
Hepatocarcinoma+ cirrosis VHC	-	-	15 (3%)	16 (3,2%)	19 (3,8%)
Hepatocarcinoma+ cirrosis OH	1 (0,2%)	-	1 (0,2%)	20 (4%)	25 (5%)
hepatocarcinoma+Cirrosis OH+ cirrosis VHC+ hepatocarcinoma	-	-	1 (0,2%)	1 (0,2%)	4 (0,8%)
Retrasplante	1 (0,2%)	-	-	5 (1%)	4 (0,8%)
Hepatitis fulminante	1 (0,2%)	8 (1,6%)	16 (3,2%)	24 (4,8%)	15 (3%)
otros	6 (1,2%)	5 (1%)	-	5 (1%)	-
TOTAL	3 (0,6%)	4 (0,8%)	15 (3%)	29 (5,8%)	29 (5,8%)
	12 (2,4%)	25 (5%)	101 (20,2%)	195 (39%)	167 (33,4%)

**Gráfico 3: Relación entre edad e indicación de trasplante hepático**



#### **4.2. Principales lesiones en las biopsias T0: B**

Las biopsias T0: B informan del estado del hígado donante, y se llevan a cabo una vez explantado el hígado. En la tabla número 4 se muestra el resultado del estudio anatomopatológico de las biopsias T0 del hígado donante.

El 68,5% de los casos (202 pacientes) presentaron cambios mínimos portales y lobulillares, de los cuales en 84 pacientes se asociaron a esteatosis leve de grado I. El 38% de las biopsias T0:B estudiadas (112 pacientes), corresponde con biopsias que presentaron esteatosis leve grado I, y un 4,70% de pacientes presentaron, esteatosis moderada grado II.

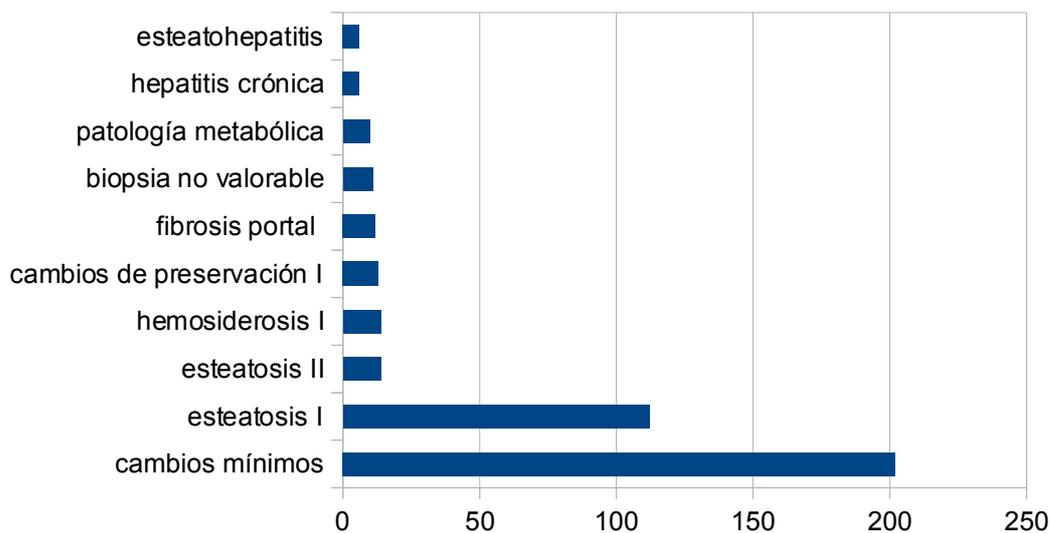
Los hallazgos más infrecuentes son el CMV (0,33%, 1 paciente), los nódulos calcificados (0,33%, 1 paciente) y los nódulos hiperplásicos (0,33%, 1 paciente).

En este estudio no se han incluido aquellas biopsias T0:B que se rechazaron para el trasplante por patología, es decir, aquellas que no eran aptas para trasplante.

**Tabla 4: Biopsias T0:B**

Cambios mínimos	202	68,5%
Esteatosis I	112	38,00%
Esteatosis II	14	4,70%
Hemosiderosis I	14	4,70%
Cambios de preservación I	13	4,40%
Fibrosis portal	12	4,06%
Biopsia no valorable	11	3,70%
Patología metabólica	10	3,40%
Hepatitis crónica	6	2,00%
Esteatohepatitis	6	2,00%
Otros hallazgos anatomopatológicos	19	4,53%
<b>TOTAL</b>	<b>419</b>	

**Gráfico 4: Principales hallazgos anatomopatológicos en las biopsias T0:B estudiadas**



### 4.3.Principales lesiones post-revascularización del injerto ( Biopsia T0: C)

En la tabla 5 aparecen reflejadas los principales hallazgos anatomopatológicos de las 480 biopsias T0:C. El 74,16% de dichas biopsias presentaron cambios de preservación leves de grado I, de las cuales un 28,95% presentaban también esteatosis en grado I, un 2,70% esteatosis en grado II, y tan solo un 0,62% presentaba esteatosis en grado II junto con los cambios de preservación G.I.

El 23,95% presentó cambios de preservación G.II, de las cuales un 2,91% presentaba también esteatosis en grado I, un 1,25% esteatosis grado II, y un 0,83% esteatosis en grado III.

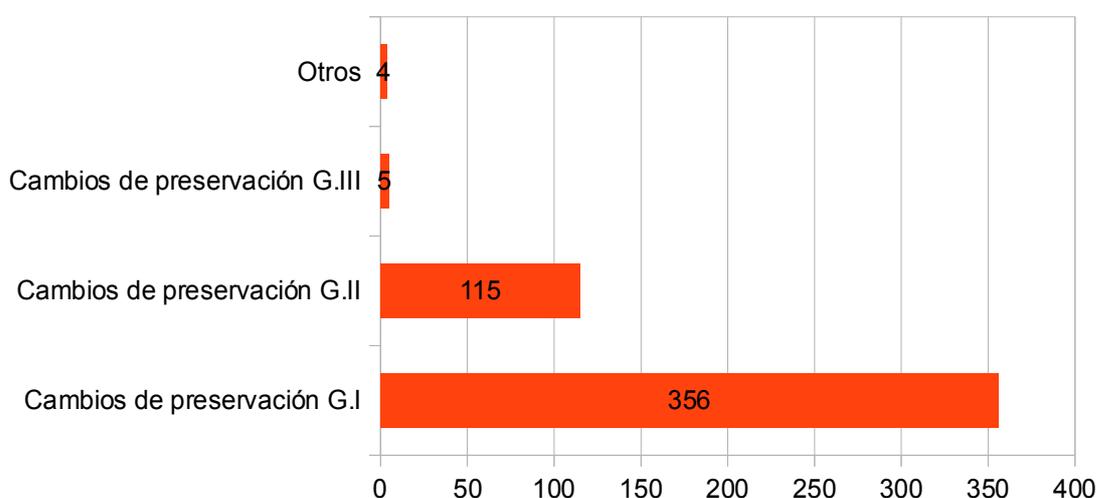
El 1,04% presentó cambios de preservación G.III, de las cuales un 0,20% presentaban también esteatosis en grado II, y un 0,41% esteatosis en grado III.

Un 0,83% presentaron otros hallazgos en las biopsias, como trombosis portal y hepatitis tóxico-medicamentosa.

**Tabla 5: Biopsias T0:C**

Cambios de preservación leves (G.I)	74,16%	Sin esteatosis	201	41,87%
		+ esteatosis grado I	139	28,95%
		+ esteatosis grado II	13	2,70%
		+ esteatosis grado III	3	0,62%
Cambios de preservación moderados (G. II)	23,95%	Sin esteatosis	64	13,33%
		+ esteatosis grado I	41	2,91%
		+ esteatosis grado II	6	1,25%
		+ esteatosis grado III	4	0,83%
Cambios de preservación graves (G. III)	1,04%	Sin esteatosis	2	0,41%
		+ esteatosis grado II	1	0,20%
		+ esteatosis grado III	2	0,41%
Otros	0,83%		4	0,83
TOTAL			480	

**Gráfico 5: Principales hallazgos anatomopatológicos en biopsias T0:C**



#### **4.4. Mortalidad en el trasplante hepático**

De los 500 trasplantes realizados, 183 pacientes fallecieron. La tabla 6 expone los resultados del estudio anatomopatológico del hígado nativo de los pacientes fallecidos, la edad de dichos pacientes y el estado anatomopatológico que habían presentado sus biopsias T0:C. En la tabla 7 se presentan los resultados de la última biopsia estudiada de los pacientes fallecidos.

El 23,5% (43 pacientes) de los hígados nativos presentaban cirrosis alcohólica, el 16,4% (30 pacientes) eran hígados que de retrasplante, que ya habían sido sometidos a trasplante hepático en tiempos anteriores, el 15,75% (27 pacientes) presentaban cirrosis VHC + hepatocarcinoma, y el 14,20% (26 pacientes) cirrosis VHC.

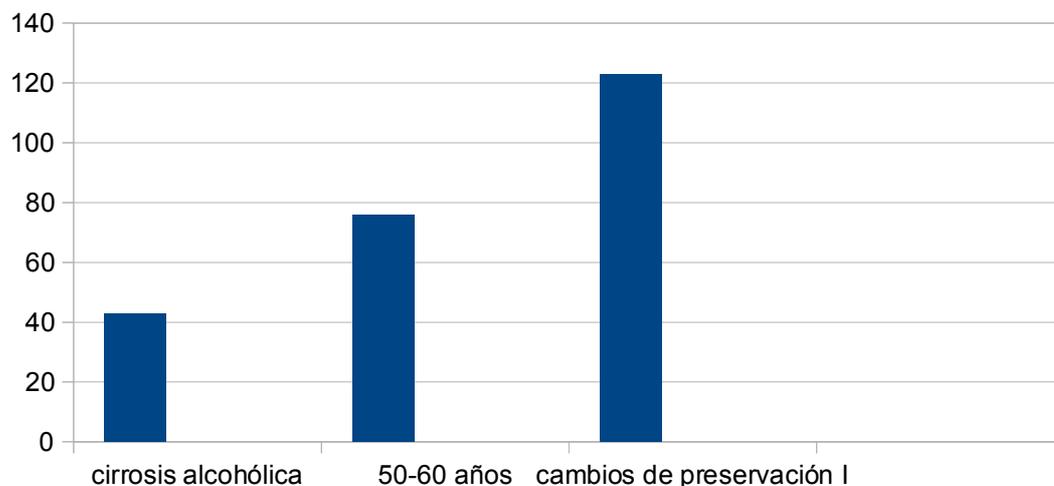
En cuanto a la relación entre edad y mortalidad, el grupo de edad en el que más pacientes han fallecido es aquel que está comprendido entre 50-60 años (76 pacientes), correspondiendo un 41,75% del total de fallecidos. El 33,80% de pacientes pertenecían al grupo de edad entre 60-70 años de edad (62 pacientes). El grupo de edad que presentó menor mortalidad fue el comprendido entre los 15-20 años y los 20-30 años, siendo un 0,5% respectivamente.

El 67,60% (123 pacientes) de las biopsias T0:C, presentaron cambios de preservación leves, un 26,90% (49 pacientes) habían presentado cambios de preservación moderados, y un 5,5% (10 pacientes) no presentaron cambios de preservación al estudio anatomopatológico. Solo un 0,5% (1 paciente) de las biopsias presentó cambios de preservación graves

**Tabla 6: Mortalidad en el trasplante hepático. Relación entre patología del hígado nativo de los pacientes fallecidos, edad del receptor y cambios de preservación en la biopsia T0:C**

HÍGADO NATIVO			EDAD			CAMBIOS DE PRESERVACIÓN		
Cirrosis alcohólica	43	23,5%	15-20 años	1	0,50%	CP I	123	67,60%
Retrasplantes	30	16,4%	20-30 años	1	0,50%	CP II	49	26,90%
Cirrosis VHC+ hepatocarcinoma	27	14,75%	30-40 años	8	4,37%	CP III	1	0,50%
Cirrosis VHC	26	14,20%	40-50 años	35	19,12%	Sin CP	10	5,50%
Cirrosis alcohólica+ hepatocarcinoma	22	12,02%	50-60 años	76	41,75%			
Cirrosis VHC+ alcohol	5	2,7%	60-70 años	62	33,80%			
Cirrosis VHB+ hepatocarcinoma	5	2,7%						
Cirrosis VHB	4	2,2%						
Hepatocarcinoma	4	2,2%						
Otros hallazgos anatomopatológicos	17	9,28%						
<b>TOTAL</b>	<b>183</b>		<b>TOTAL</b>	<b>183</b>		<b>TOTAL</b>	<b>183</b>	

## Gráfico 6: relación entre patología de hígado nativo más prevalente, edad y cambios de preservación



En la tabla número 7 se muestra la relación entre los cambios de preservación y la mortalidad en el trasplante hepático. Del total de biopsias T0:C, se han seleccionado aquellas que habían presentado cambios de preservación en el estudio anatomopatológico (476 del total de 480 biopsias T0:C). Por otra parte se han seleccionado del total de fallecidos (182 pacientes) aquellos que habían presentado en su biopsia T0:C cambios de preservación en su estudio anatomopatológico (123 cambios de preservación grado I, 49 grado II, y 1 grado III).

Se compararon las biopsias T0:C totales y las biopsias T0:C de fallecidos para valorar si existe relación directa entre la mortalidad en el trasplante hepático y los diferentes grados de los cambios de preservación. Según el presente estudio, un 33,69% del total de biopsias T0:C que presentaron cambios de preservación grado I fallecieron, un 42,60% del total de cambios de preservación grado II fallecieron y un 20% del total de cambios de preservación grado III fallecieron.

La mayor proporción de fallecidos presentó CP grado II en la biopsia T0:C, seguido del grado I y la menor proporción de fallecidos, grado III. Por lo tanto, se deduce que el grado de cambios de preservación en la biopsia T0:C no está directamente relacionado con la mortalidad en el trasplante hepático.

**Tabla 7: Relación cambios de preservación y mortalidad en el trasplante hepático**

	Biopsias T0:C totales	Biopsias T0:C de fallecidos	Relación entre B. T0:C totales y B. T0:C de fallecidos
CP grado I	356	123	33,69%
CP grado II	115	49	42,60%
CP grado III	5	1	20,00%
TOTAL	476	183	

#### **4.5. Relación entre cáncer y trasplante hepático**

En este apartado (tabla 8) se estudiarán la relación entre el trasplante hepático y la patología neoplásica. Se estudiaron un total de 135 hepatocarcinomas, de los cuales 28 fueron incidentalomas hepáticos), 2 colangiocarcinomas y 2 metástasis hepáticas de carcinoma neuroendocrino de colon. De los 135 hepatocarcinomas, 10 estaban asentados en un hígado sano, y 125 fueron diagnosticados con otra patología hepática acompañante.

El 7,40% de los casos (10 pacientes) corresponden a hepatocarcinomas que asientan en hígado sano. Sobre hígado sano también asentó una metástasis de un tumor carcinoide, la otra metástasis asentó en hígado con cirrosis alcohólica (2 metástasis en total).

El 40% de los pacientes con hepatocarcinoma (54 pacientes), presentaban cirrosis VHC asociada, siendo un 25% de estos hepatocarcinomas, incidentales. El 34,07% de los pacientes con hepatocarcinoma (46 pacientes), de los cuales un 35,70% fueron hepatocarcinomas incidentales, estaban asociados a cirrosis alcohólica. Un 8,14% (11 pacientes) corresponde a cirrosis VHB asociada, de los cuales un 21,42% fueron incidentalomas.

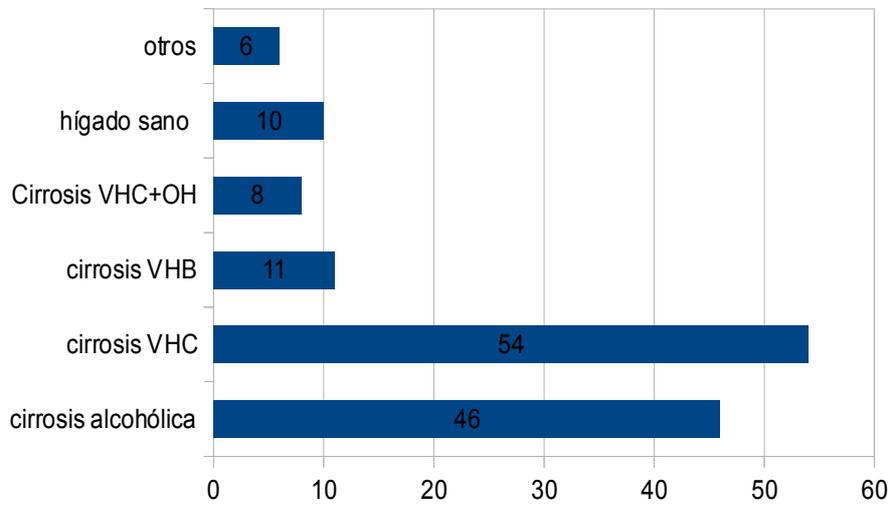
Respecto al resto de incidentalomas, un 14,28% pertenecen a hepatocarcinomas producidos por cirrosis alcohólica+ VHC (5,92%), y un 3,57% pertenecen a hepatocarcinomas asociados a cirrosis criptogenética (0,74%).

En cuanto a los dos casos de colangiocarcinoma, uno de ellos está asociado al hepatocarcinoma (tabla 8) , y el otro caso de colangiocarcinoma está asociada a hepatitis crónica VHC (tabla 1).

**Tabla 8: Cáncer y trasplante**

Patología acompañante	Hepatocarcinoma		Hepatocarcinomas incidentales		Metástasis
Cirrosis VHC	54	40,00%	7 incidentales	25,00%	
Cirrosis alcohólica	46	34,07%	10 incidentales	35,70%	1,00%
Cirrosis VHB	11	8,14%	6 incidentales	21,42%	
Cirrosis VHC+ alcohol	8	5,92%	4 incidentales	14,28%	
Hígado sano	10	7,40%			1
Cirrosis criptogenética	1	0,74%	1 incidental	3,57%	
Hepatitis crónica VHC	1	0,74%			
Cirrosis VHC+VHB	1	0,74%			
Cirrosis VHC+VHB+VHD	1	0,74%			
Hepatitis VHB	1	0,74%			
Colangiocarcinoma	1	0,74%			
<b>TOTAL</b>	<b>135</b>		<b>28</b>		<b>2</b>

**Gráfico 7: cáncer y trasplante**



## V-DISCUSIÓN

El principal objetivo del trabajo aquí expuesto es el estudio desde el punto de vista anatomopatológico las principales etiologías de trasplante hepático en los primeros 500 trasplantes llevados a cabo en nuestra comunidad, estudiar los cambios de preservación según patologías del hígado nativo, sexo y edad de receptor y estudiar la supervivencia en el receptor según edad, sexo y patología del hígado nativo.

Los resultados obtenidos confirman que los principales hallazgos anatomopatológicos en hígado nativo son la cirrosis alcohólica y seguida de la cirrosis VHC, y la causa más frecuente de retrasplante es el rechazo crónico. El rango de edad que más ha requerido trasplante hepático, es aquel comprendido entre los 50-60 años de edad, siendo la indicación más frecuente en esta edad por cirrosis alcohólica.

Los hallazgos más frecuentes en el hígado donante son los cambios mínimos portales y lobulillares, la esteatosis grado I y II, hemosiderosis grado I, y cambios de preservación grado I. En las biopsias T0:C los cambios de preservación grado I, seguidos de los cambios de preservación grado II y cambios de preservación grado III en último lugar. La mayor proporción de fallecidos se encontró en aquellos pacientes que habían presentado cambios de preservación grado II en las biopsias T0:C.

En cuanto a la patología oncológica, la neoplasia más frecuente es el hepatocarcinoma. De los 135 hepatocarcinomas diagnosticados, el 40% presentaban también cirrosis VHC, y un 34,07% también presentaban cirrosis alcohólica junto al hepatocarcinoma. Además de 135 hepatocarcinomas, también se estudiaron 2 colangiocarcinomas y 2 metástasis hepáticas de carcinoma neuroendocrino de colon.

Este estudio presenta como principales **limitaciones** el haberse llevado a cabo de un modo retrospectivo y con un tamaño muestral limitado. Otra limitación es el posible sesgo o error sistemático, ya que no hay que descartar la posibilidad de haber cometido algún fallo en el diseño o la ejecución del estudio. La ventaja de estos estudios, es que facilitan la organización, el resumen y la comunicación de datos.

En el **diseño del trabajo** que aquí se presenta, se incluye una muestra de 500 trasplantes hepáticos (443 pacientes), cuyas biopsias fueron estudiadas a lo largo de 16 años. Para llevar a cabo este estudio se recogieron y almacenaron en una base de datos las variables recogidas de las hojas de estudio anatomopatológico. Posteriormente, mediante técnicas de estadística descriptiva se ordena y se exponen los resultados. En este tipo de estudios se describen características y patologías más frecuentes en una población, en función de la persona (sexo, edad, etc.), área geográfica, tiempo y tendencia. Son la base de los estudios analíticos (41).

Nuestro estudio es un estudio transversal o de prevalencia. Analiza las relaciones entre la enfermedad y las variables en un momento determinado del tiempo, pero dicha relación debe de estar verificada por posteriores estudios analíticos que lo confirmen. Las ventajas de este tipo de estudios es que no presentan problemas éticos, no son de mucha duración, son de bajo coste,

presentan fácil reproductibilidad y es especialmente útil en patologías crónicas. Los inconvenientes es que no sirven para comprobar hipótesis previas de causalidad, ya que los factores de riesgo y la enfermedad se recogen a la vez. Otro inconveniente es que no es útil para enfermedades raras (41).

En cuanto a los **principales diagnósticos anatomopatológicos de hígado nativo**, en el presente estudio se comprueba que son la cirrosis alcohólica, con una mayor incidencia entre los 50-60 años de edad, siendo el siguiente diagnóstico más frecuente la cirrosis por hepatitis crónica por VHC, cuya mayor incidencia se localiza entre los 50-60 años de edad. Los datos de nuestro estudio coinciden con un estudio llevado a cabo en Alemania, que afirma que el 28% de todos los casos de trasplante hepático, es la cirrosis hepática relacionada con el alcohol es la indicación más frecuente de trasplante hepático (10). La alta proporción de hígados con cirrosis alcohólica tanto en Alemania como en España es un indicador importante del hábito enólico de ambos países. De acuerdo con las directrices de trasplante de la Asociación Médica Alemana, los pacientes no van en lista de espera hasta que hayan estado en abstinencia de alcohol durante al menos 6 meses (47). En general el pronóstico es muy bueno, con tasas de supervivencia a 1 y 5 años del 95% y 98% respectivamente (45).

El sistema MELD, fue introducido para regular la donación de órganos en Alemania y los países Eurotrasplante el 16 de diciembre de 2006. Este sistema se basa en la determinación de bilirrubina, creatinina e INR. Estos tres valores se integran en una fórmula produciendo un valor entre 6 y 40. Idealmente el paciente con el puntaje más alto en la lista, debe recibir el órgano disponible (45).

El objetivo principal de este sistema era asignar los trasplantes de hígado de manera objetiva y orientada al paciente de acuerdo con la urgencia médica, según lo indicado en una puntuación calculable, ignorando el tiempo de espera (45). Según este estudio el trasplante hepático debe considerarse en casos de enfermedad hepática avanzada, con daños cirróticos definitivos del parénquima hepático. Otras indicaciones establecidas para el trasplante de hígado son la insuficiencia hepática aguda, ciertos tumores malignos, y trastornos metabólicos hereditarios del hígado (45), al igual que en nuestro estudio, donde un 135 biopsias de hígados nativos presentaban hepatocarcinomas, 2 colangiocarcinomas y 2 metástasis hepáticas.

En cuanto a la edad de los pacientes del hígado nativo, los datos del estudio alemán son contradictorios con los de nuestro estudio, ya que en nuestro medio el grupo de edad más trasplantado es de los 50-60 años, mientras que en éste, es el grupo de los 16-55 años, seguido en segundo lugar del grupo de 56-64.

Otro estudio, llevado a cabo en la University of Sao Paulo Medical School sobre el trasplante hepático en niños, afirma que aproximadamente el 60% de los trasplantes en niños están indicados por atresia biliar. Otras condiciones son la hepatitis fulminante por virus o relacionadas con fármacos, hipoplasia biliar, déficit de alfa-1-antitripsina, tirosinemia, enfermedad de Wilson, colangitis esclerosante primaria y la hepatitis autoinmune (42).

En las **biopsias T0: B** (en banco), según el estudio aquí presentado, son los cambios portales y lobulillares mínimos, seguidos de la esteatosis grado I, las lesiones más frecuentes. También existen, pero en menor medida, esteatosis de grado II y hemosiderosis.

La aceptación de un donante potencial se requiere lo siguiente: la compatibilidad ABO, normal o sólo ligeramente alterada pruebas de función hepática y la estabilidad hemodinámica. Debido a que la lista de espera es una lista única regional, la mayoría de los donantes para los niños son de adultos (36).

En un estudio en el que se estudiaron 100 biopsias consecutivas para la investigación de los donantes vivos en el trasplante de lóbulo hepático derecho se descubre que:

- Un 33% de las biopsias dieron a conocer esteatosis del 5% o mayor. De estos 33%, 10 tenían menos del 10 % de esteatosis y 23 tenían esteatosis del 10% o más (46).
- Cinco donantes candidatos tenían esteatosis de más del 30% y más del 50% (46).
- Dos posibles donantes presentaron esteatosis de más del 50% (46).
- Cinco posibles donantes presentaron microesteatosis (7% o menor), y siempre combinada con macroesteatosis (46).

Estos datos coinciden bastante con nuestro estudio, ya que en nuestro medio un 38% de las biopsias T0:B presentan esteatosis grado I. Los datos de esteatosis grado II difieren ligeramente con los de nuestro estudio, ya que en este estudio de 100 pacientes tenían esteatosis grado II cinco posibles donantes, y en nuestro estudio 14 donantes presentaron esteatosis grado II. La proporción de esteatosis grado II en el estudio de 100 pacientes es del 5%, mientras que en nuestro estudio es del 2,8%, por lo que aunque hay más número de pacientes en nuestro estudio con esteatosis grado II, la proporción de pacientes es mayor en el estudio de 100 pacientes.

También se encontraron otros hallazgos anatomopatológicos diferentes a esteatosis en un 38% de los hígados de los donantes potenciales:

- Infiltrados inflamatorios en la tríada portal en 16 casos. La mitad de los casos de infiltrados inflamatorios en la tríada portal tenía cierto grado de desorden hepatocelular con hiperplasia de células de Kupffer, variación en el tamaño de los núcleos o células e inflamación hepatocelular, en general leves (46).
- Depósitos de hierro en 8 casos, que también presentaron desorden hepatocelular (46). En nuestro estudio también presentaron además de esteatosis, depósitos de hierro 14 biopsias, por lo tanto la proporción de hemosiderosis es mayor en nuestro estudio (4,70%) frente al 0,8% de este estudio de 100 pacientes.
- Infiltrados inflamatorios + fibrosis de la tríada portal en 3 casos (46). En nuestro estudio 12 biopsias presentaron también fibrosis portal en el estudio anatomopatológico, por lo tanto la proporción de fibrosis portal es mayor en nuestro estudio (4,06%) frente al 0,3% del estudio de 100 pacientes.
- Dilatación sinusoidal en 3 casos (46).
- Hepatitis crónica en 2 casos (46). En nuestro estudio 6 pacientes han presentado también hepatitis crónica también, siendo una vez más mayor la proporción en nuestro estudio (0,6%) frente a este estudio (0,2%).
- Granulomas en 2 casos y patrón vascular anormal con fibrosis en uno de los casos (46).
- Dilatación sinusoidal en 3 mujeres (dos de 29 años y una de 34) (46).
- Granulomas solitarios pobremente formados en los lóbulos en dos de los donantes (46).

- No se vieron cuerpos de Mallory ni colestasis en ninguna biopsia (46).

Ninguna de las patologías anteriores contraindicaron la cirugía, sin embargo, tres pacientes de este grupo se les negó la donación (56), de los cuales dos tenían leve hepatitis crónica con fibrosis (presentando uno de ellos, incipientes puentes fibrosos y necrosis fragmentaria), y el tercer candidato presentaba disección de las ramas de la vena porta y fibrosis, que sugerían alteraciones de flujo, por lo que no se consideró tampoco adecuado para la donación (46).

Las **biopsias en T0:C** nos informan de los cambios de preservación del injerto, y se obtiene cuando el hígado ya ha sido implantado en el receptor y revascularizado. Tras haber realizado este estudio, se confirma que la lesión más frecuente en las biopsias T0:C son los cambios de preservación en grado I, II y III (presentándose la mayoría sin esteatosis, y en el resto de casos asociados a esteatosis en grado I, II y III). Los cambios de preservación, según su intensidad se clasifican en leves, moderados o severos (grados I, II y III). Son generalmente pasajeros, y sólo cuando son severos sugieren la posibilidad de mala evolución del trasplante (48).

En un estudio llevado a cabo en la University of Sao Paulo Medical School, ya mencionado anteriormente, afirma que la isquemia -reperusión conduce al hígado recién trasplantado hacia unas lesiones características que se conocen como lesiones de preservación (42). La histología de la biopsia post-reperusión revela infiltrados neutrofilicos en los sinusoides hepáticos y apoptosis de los hepatocitos (36). La progresión de esta lesión se evidencia por la balonización celular y la existencia de colestasis (36).

La disfunción primaria del injerto es la causa más común de pérdida precoz del injerto y se caracteriza por insuficiencia hepática aguda, elevación significativa de las enzimas hepáticas en suero, e insuficiencia de múltiples órganos. (36). La causa de esta disfunción primaria del injerto es la pérdida irreversible de la función de los hepatocitos debido a la lesión por isquemia- reperusión. Los factores de riesgo incluyen una edad del donante mayor de 50 años, macroesteatosis (mayor del 30%), hipernatremia grave (mayor de 170 mEq/ L), y prolongación del tiempo de isquemia fría (más de 18 horas) (37). No existe un tratamiento eficaz para la disfunción primaria del injerto, y la supervivencia del paciente depende del retrasplante temprano (36).

En nuestro estudio un 10,93% de las biopsias presentaron fracaso primario del injerto, ocupando el cuarto lugar en causas de retrasplante. La principal causa de retrasplante en nuestro medio es el rechazo crónico severo, siendo la causa del 23,43% de los retrasplantes llevados a cabo en el HCU Lozano Blesa. Por lo tanto los datos de este estudio con el nuestro no son coincidentes. La causa de que en el estudio realizado en Sao Paulo obtenga una mayor proporción de pérdidas precoces del injerto por fracaso primario, respecto a nuestro medio, podría ser por un menor control de las biopsias T0:B, ya que en nuestro estudio han sido rechazados los hígados cuyas biopsias fueron consideradas no aptas para trasplante. Es posible que en Sao Paulo se hayan implantado hígados con grados de esteatosis que en nuestro medio serían inaceptables para trasplante.

El 23,5% de los **pacientes fallecidos** en nuestro estudio presentaron cirrosis alcohólica en su hígado nativo, siendo éste el diagnóstico anatomopatológico más relacionado con las muertes por trasplante hepático. El rango de edad que más se asocia a mortalidad postrasplante el comprendido entre los 50-60 años de edad, como ya se comentó anteriormente en un estudio llevado a cabo en la University of Sao Paulo Medical School (42).

La mayor proporción de mortalidad está asociada a cambios de preservación grado II (42,69%), en segundo lugar los cambios de preservación grado I (33,69%), y en tercer lugar los cambios de preservación grado III (20%), es decir, que los cambios de preservación grado III son los menos relacionados con la mortalidad en el trasplante hepático. A priori, lo esperable es que las biopsias T0:C con cambios de preservación de mayor grado presenten más complicaciones postrasplante en comparación con los que presentan cambios de preservación leves, como afirma el estudio realizado en Sao Paulo. Pero según nuestro estudio los cambios de preservación en las biopsias T0:C no están directamente relacionadas con la mortalidad en el trasplante hepático, por lo que nuestro estudio y el de Sao Paulo discrepan en este punto.

En cuanto a la relación entre **cáncer y trasplante hepático**, en nuestro estudio hemos encontrado además de 135 hepatocarcinomas, también hemos estudiado 2 colangiocarcinomas y 2 metástasis hepáticas por un tumor neuroendocrino de colon. Es más frecuente el hepatocarcinoma (95,74%) que el colangiocarcinoma (1,41%) y que las metástasis hepáticas (1,41%).

El carcinoma hepatocelular es el sexto cáncer más común y la tercera forma más letal (13). Este cáncer se desarrolla con frecuencia a partir de una cirrosis subyacente, en particular, cuando la causa es la hepatitis B o C (16). En nuestro estudio se ha observado que la neoplasia hepática más frecuente es el hepatocarcinoma, asentando un 7,40% sobre un hígado sano, y un 92,6% junto con otros diagnósticos anatomopatológicos. El diagnóstico anatomopatológico que más frecuentemente acompaña el hepatocarcinoma es la cirrosis VHC (40%), de los cuales el 25% son incidentalomas. Es posible que la causa de los incidentalomas sean las largas listas de espera del Programa de Trasplante Hepático. El segundo lugar lo ocupan el hepatocarcinoma junto con cirrosis alcohólica (34,07%), siendo el 35,70% de estos, hepatocarcinomas incidentales. Otras diagnósticos acompañantes del hepatocarcinoma son la cirrosis VHB, la cirrosis VHC + alcohol, cirrosis criptogenética, hepatitis crónica VHC, entre otros. A pesar de la llegada de la vacunación y las nuevas terapias antivirales, la incidencia de hepatocarcinoma está aumentando drásticamente (16).

Los criterios de selección pre-operatorios ayudan a reducir el riesgo de recurrencia del tumor después del trasplante; sin embargo, limitan el número de posibles candidatos, en particular si el tiempo de espera es largo, durante el cual la progresión de la enfermedad se desarrolla, como ya comentamos anteriormente, aumentando el número de hepatocarcinomas incidentales. Por estas razones, muchos pacientes quedan excluidos de la posibilidad de trasplante (27).

Esto llevó a muchos centros de trasplante para sugerir nuevas estrategias para ampliar los criterios tumorales para permitir que más pacientes reciban trasplante hepático. En 2001, un grupo de investigación de la Universidad de California en San Francisco informó de supervivencia a 5 años de más del 70%, ampliando ligeramente los criterios tumorales (1 lesión <6.5 cm o hasta 3 lesiones <4,5 cm) (6).

Recientemente, se llevó a cabo un estudio multicéntrico para explorar de forma retrospectiva las posibilidades de supervivencia tras el trasplante de hepatocarcinoma más allá de los criterios de Milán; si se cumplió la regla de "hasta siete" (hepatocarcinomas con una puntuación de siete, calculado como la suma del tamaño del tumor más grande en cm y el número de tumores), la supervivencia a los 5 años podría alcanzar el 70% (2). A continuación, la calculadora metroticket fue creada como una herramienta estadística que podría predecir la supervivencia a los 5 años de un paciente determinado, sobre la base de características morfológicas y patológicas:

- Tamaño total de los nódulos (2).
- El tamaño de los más grandes de nódulos (2).
- La presencia o ausencia de invasión vascular ( si está disponible) (2).

Aunque la predicción de la supervivencia se ha vuelto más exacta y precisa, sin embargo, no se ha llegado a un acuerdo entre los centros en cuanto a que la tasa de supervivencia se considera aceptable en el equilibrio de las más altas posibilidades de curación con la disponibilidad real de órganos (2).

Para satisfacer la creciente demanda de órganos, muchos de los centros de trasplante desarrolló los programas de trasplante de donante vivo. Esto ofrece la oportunidad a un paciente que necesite un trasplante hepático, beneficiarse de un injerto de un familiar, por lo que no solo se beneficia de un tratamiento curativo, sino que además supone un ahorro de las largas listas de espera, lo que reduce la incidencia de hepatocarcinomas incidentales. Este tipo de trasplante parece ofrecer muchas ventajas para los casos de hepatocarcinomas adecuados para trasplante hepático, sin embargo, las indicaciones, los criterios de selección y el tiempo de espera mínimo (al menos 3 meses) antes del procedimiento quirúrgico debe ser el mismo que con los hígados de donantes fallecidos (2).

El colangiocarcinoma había sido reconocido como una contraindicación para el trasplante hepático, pero a raíz de unos resultados prometedores de Pittsburgh, la Clínica Mayo ha desarrollado un protocolo de selección del receptor estricto junto con quimiorradioterapia neoadyuvante para el colangiocarcinoma , lo que produjo un resultado muy positivo (3). Estos resultados sugieren que el colangiocarcinoma ya no sea una contraindicación absoluta para el trasplante hepático. En el año 2005, la Clínica Mayo publicó una serie en la que se aplicó quimiorradioterapia al hígado de pacientes sometidos a trasplante hepático, y no se detectaron tumores en casi la mitad de ellos (7).

Un meta-análisis llevado a cabo en 605 pacientes, en el que se sometieron a trasplante hepático por colangiocarcinoma en 14 centros americanos y europeos (1997-2009), mostraron que la supervivencia global a los 5 años fue del 39% en el subgrupo de pacientes tratados con quimiorradioterapia adyuvante. La supervivencia a los 5 años fue del 17% -35% en los primeros años (1987-2002), mientras que osciló entre 21% a 82% en los últimos años (2004-2012). Las tasas de supervivencia a cinco años fueron de 71% -82% (2).

Tanto el colangiocarcinoma intrahepático como el extrahepático podría representar indicaciones para trasplante hepático cuando no es una opción la cirugía de resección debido a la enfermedad hepática subyacente o lesiones anatómicamente no resecables. En estos casos el trasplante hepático podría ofrecer mejores resultados que la terapia paliativa (31).

Una serie de casos reciente de la Universidad de Seúl mostró que la estadificación preoperatoria y el drenaje biliar asociada a embolización portal, podrían permitir la hepatectomía extendida para los colangiocarcinomas. En estos casos, si se obtuvo que supervivencia a los 5 años podría alcanzar el 50% (11).

Según el protocolo de la Clínica Mayo, la resección hepática sigue siendo la principal estrategia terapéutica, que no sólo permite que los resultados de supervivencia satisfactorios en el trasplante hepático, sino que también se aplica en pacientes con insuficiencia hepática que no tienen un tratamiento alternativo que no sea el trasplante hepático (31).

En la Universidad de Nagoya se aportaron excelentes resultados en cuanto a la resección hepática , en particular en los casos sin metástasis en los ganglios linfáticos y resecciones R0; metástasis en los ganglios linfáticos es un poderoso e independiente factor pronóstico, que debe ser utilizado para estratificar diferentes pronósticos y tratamientos (18).

## **VI.CONCLUSIONES**

- En nuestro estudio, la indicación más frecuente de trasplante hepático es la cirrosis alcohólica, seguido de la cirrosis por VHC.
- La causa principal de fracaso y retrasplante hepático es el rechazo crónico, seguido de la recidiva de la enfermedad por VHC.
- El hepatocarcinoma es la 3º patología más frecuente en los hígados nativos, apareciendo de forma incidental en un 20%.
- Los cambios de preservación en las biopsias T0:C no está directamente relacionado con la mortalidad en el trasplante hepático.
- El hepatocarcinoma en nuestro estudio constituye un 95,74%, siendo solamente un 1,41% el colangiocarcinoma.
- La metástasis sobre hígado cirrótico en nuestro estudio es rarísima (1 sólo caso de 139 casos de neoplasias) al igual que se describe en la bibliografía.

## VII.ANEXOS

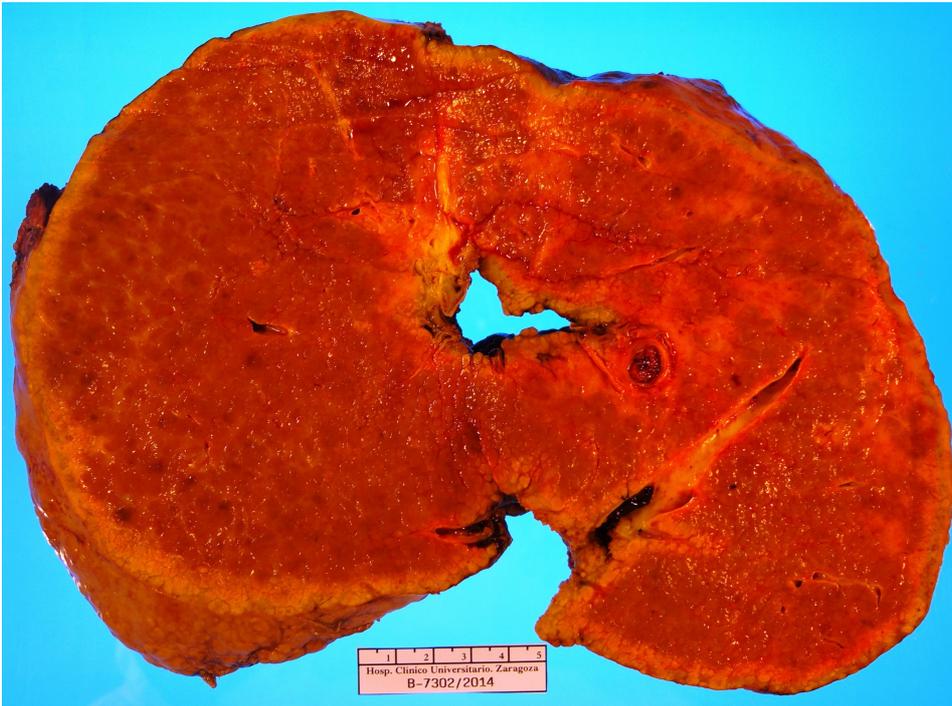


Foto macroscópica de hepatectomía con **cirrosis** micronodular (de **etiología enólica**) en fresco en la que se observa el parénquima hepático con septos fibrosos que delimitan micronódulos (foto 1)



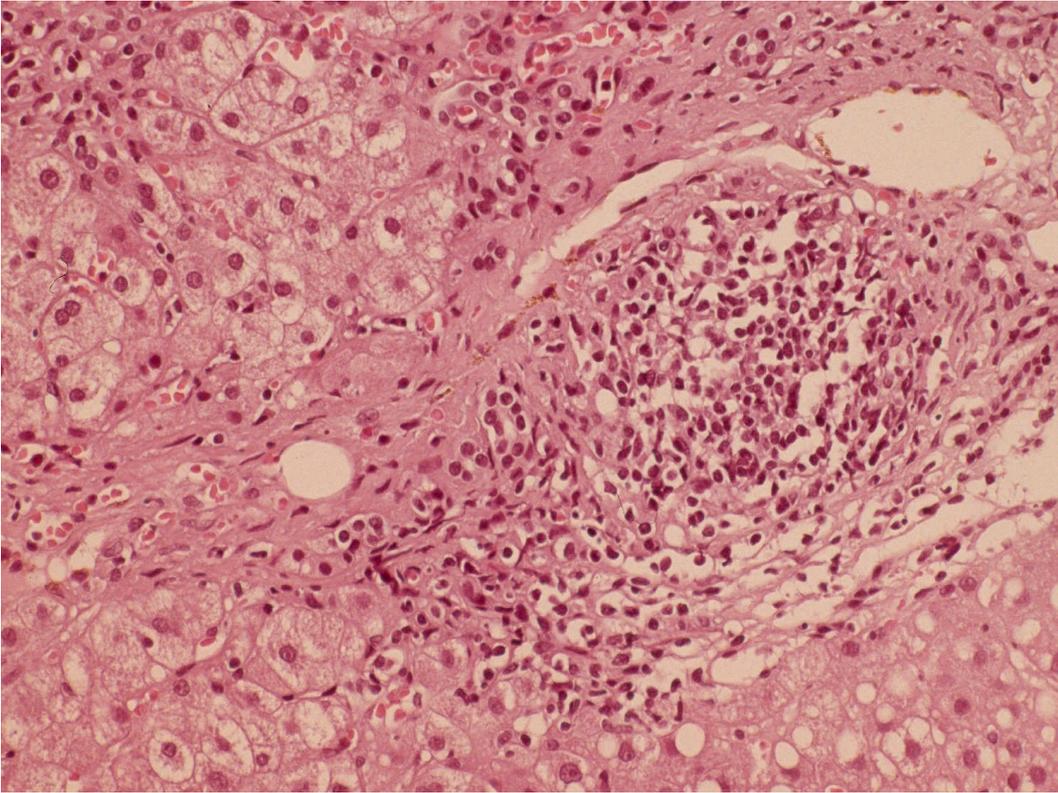
Foto macroscópica en la que se observa una superficie micronodular donde se destacan nódulos de mayor diámetro de coloración blanquecina (corte procedente de hepatectomía con **cirrosis de etiología enólica**) (foto 2).



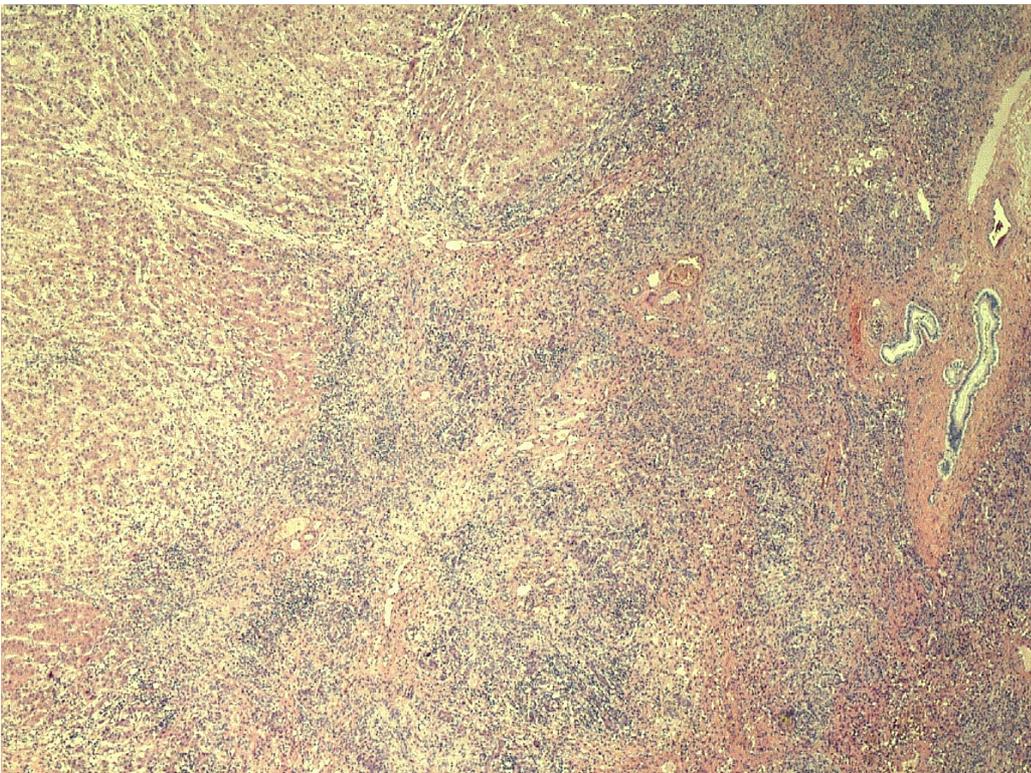
Foto macroscópica de hepatectomía en la que se observa una superficie macro-micronodular, secundaria a **cirrosis por VHC** (foto 3).



Foto macroscópica en fresco, en este corte se observa la superficie macro- micronodular, con nódulos de mayor diámetro y coloración verdosa, correspondientes a hepatocarcinoma multifocal (corte procedente de hepatectomía por **cirrosis por VHC con hepatocarcinoma**) (foto 4).



HE, imagen microscópica de **infección por VHC** en la que se aprecia un agregado linfoide (pseudofolículo) portal-periportal (foto 5).



HE, Parénquima hepático con intenso infiltrado inflamatorio agudo y material necrótico. **Hepatitis aguda fulminante** (foto 6).



Foto macroscópica de hepatectomía por **hepatitis aguda fulminante**, una vez fijada en formol, en la que se observa la necrosis “geográfica” (foto 7).

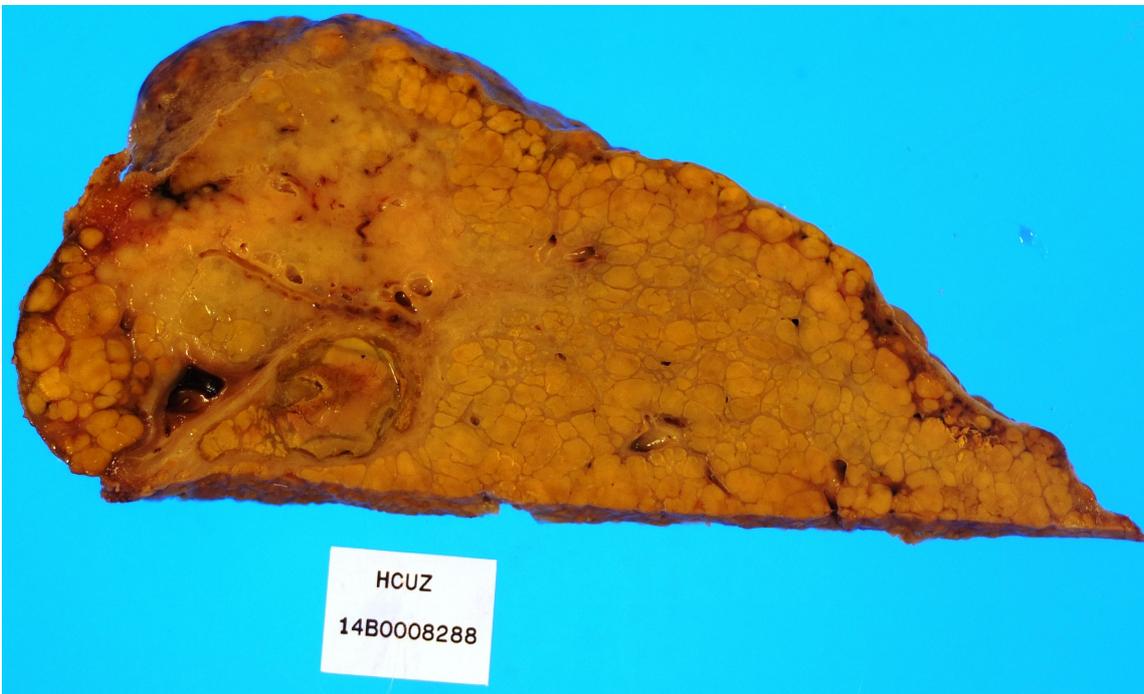
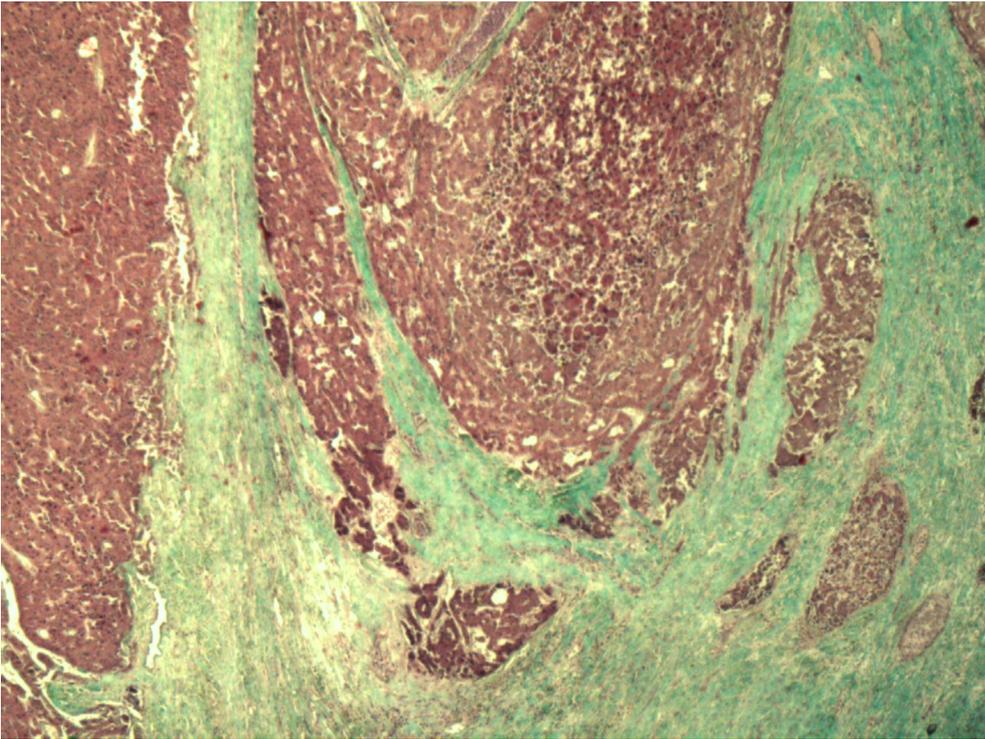
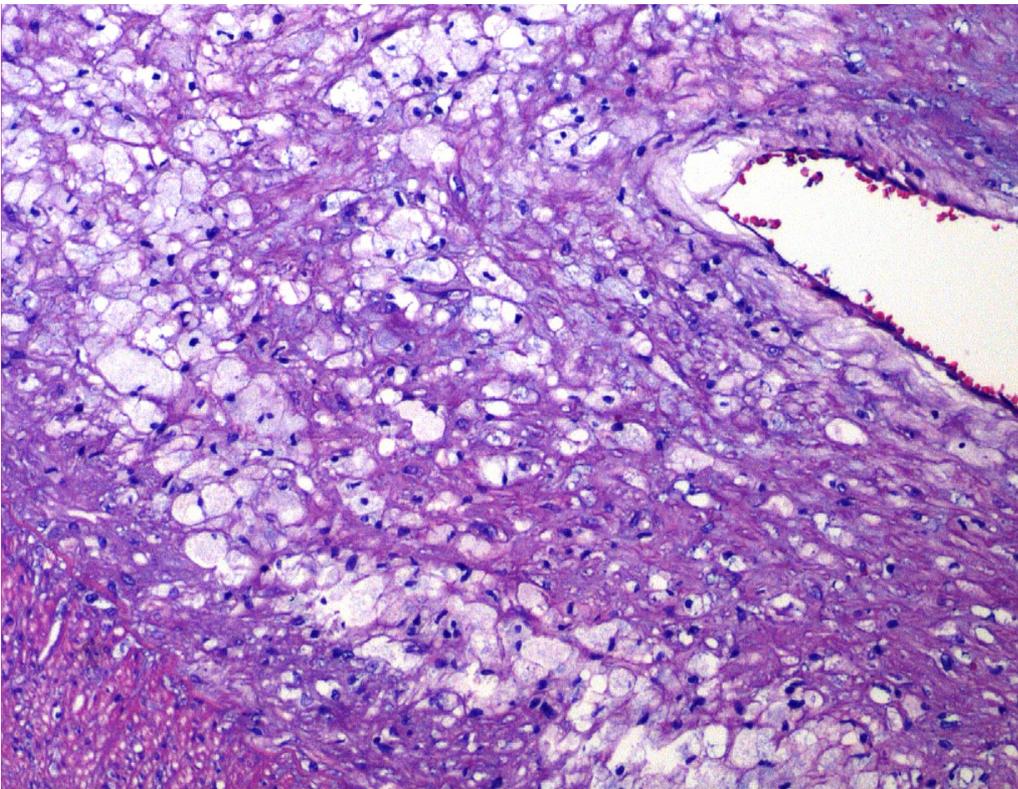


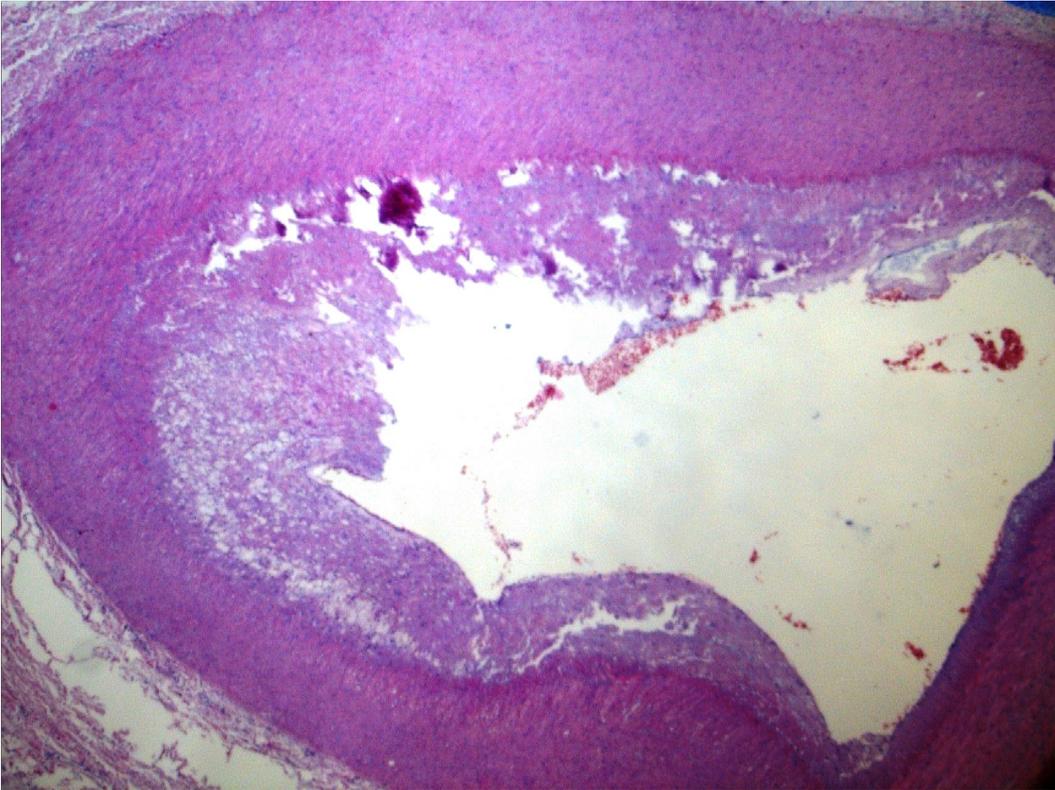
Foto macroscópica en la que se aprecia una superficie de corte micronodular, destacándose un nódulo de mayor diámetro con cambios de coloración marronacea, correspondiente a **hepatocarcinoma** (foto 8).



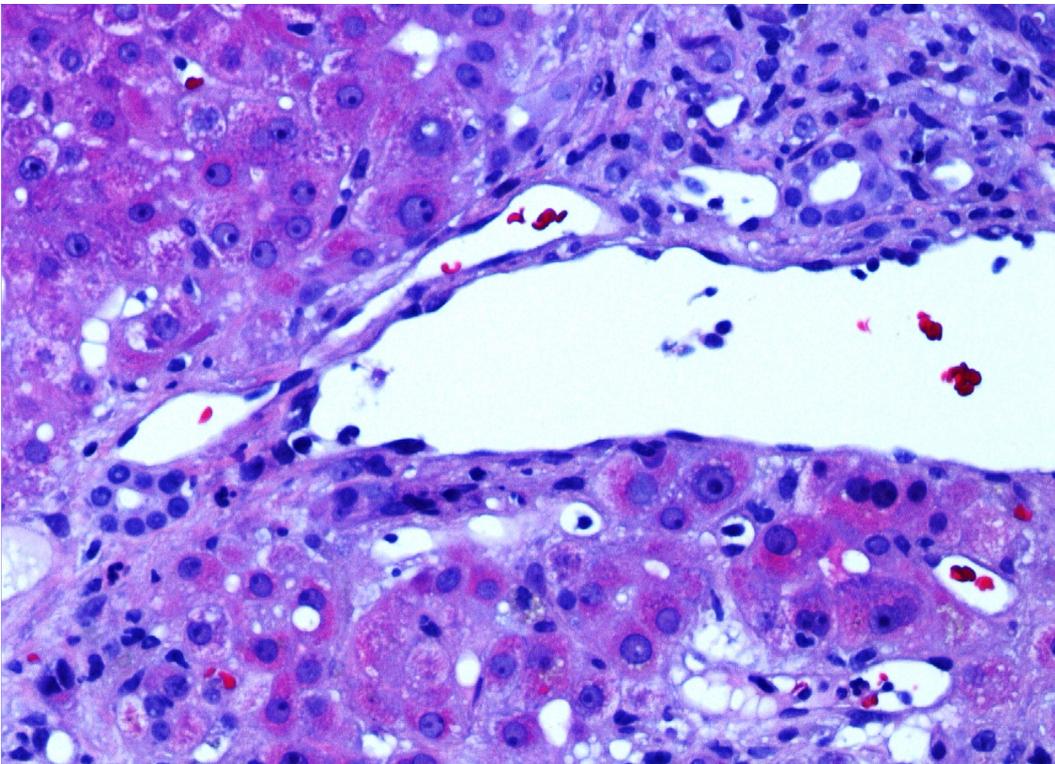
Tinción de Gomori en la que se observa el **tejido fibroso de coloración verdosa** (foto 9).



HE. Corte histológico en la que se observa la **endoarteritis obliterante** a nivel de arteria segmentaria (rechazo crónico) (foto 10).



HE, imagen a menor aumento en la que se destaca la disminución de la luz vascular, secundaria a la endoarteritis obliterante (foto 11).



HE, en la que se observa la **endoarteritis** y un **discreto agregado inflamatorio** agudo constituido por polimorfonucleares (neutrófilos y eosinófilos) (foto 12).

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Abt PL, Mange KC, Olthoff KM, Markmann JF, Reddy KR, Shaked A. Allograft survival following adult-to-adult living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;**4**:1302-1307.
2. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 2003;**9**(12):1231-1243. CrossRef- PubMed.
3. Ali S, Ormsby A, Shah V, et al. Significance of complement split product C4d in ABO-compatible liver allograft: diagnosing utility in acute antibody mediated rejection. *Transplant Immunology.* 2012;**26**(1):62–69. (PubMed).
4. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol.* 2009;**27**:1485-1491.
5. Aoba T, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y, Nagino M. Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma: location, number, or ratio of involved nodes. *Ann Surg.* 2013;**257**:718-725.
6. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, et al. Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis. *Ann Surg.* 2002;**236**(6):713-721; discussion 721. CrossRef- PubMed.
7. Bramhall SR, Minford E, Gunson B, Buckels JA. Liver transplantation in the UK. *World J Gastroenterol.* 2001;**7**(5):602-611. PubMed .
8. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 Abs. 1. *Dtsch Arztebl.* 2010;**107**:A 1532–A 1541.
9. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ: Clinical diagnosis and staging of cholangio- carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;**8**:512–522.
10. Charlotte K. Ryan, Lesley A. Johnson, Barbara I. Germin, Marcos A. Department of Pathology and Laboratory Medicine and Division of Transplantation, Department of Surgery, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY. 2002.
11. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*2012; **13**: E11.
12. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Funktionsraten nach Lebertransplantation. [www.dso.de/medien-und-presse/pressebilder-und-grafiken.html](http://www.dso.de/medien-und-presse/pressebilder-und-grafiken.html). 2013. Feb 20, Last accessed on.
13. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD: Cholangio- carcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007;**245**:755–762.
14. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, Lipshutz G, Yersiz H, Lu DS, Lassman C. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg.* 2007;**246**:502-509; discussion 509-511.
15. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, *et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*2006; **44**: 865.
16. Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, et al. Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality. *Liver Transpl.* 2000;**6**(2):174-179. CrossRef- PubMed .
17. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer

- in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;**127**:2893-2917.(PubMed).
18. Fisher RA, Cotterell AH, Maluf DG, Stravitz RT, Ashworth A, Nakatsuka M, et al. Adult living donor versus deceased donor liver transplantation: a 10-year prospective single center experience. *Ann Hepatol* 2009;**8**:298-307.
  19. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R; for United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004;**10**:7-15.
  20. Gibelli NE, Tannuri AC, Andrade WC, Ricardi LR, Tannuri U. Centrilobular necrosis as a manifestation of venous outflow block in pediatric malnourished liver transplant recipients-case reports. *Pediatr Transplant*. 2012;**16**(8):E383-7.
  21. Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Cholangiocarcinoma: is transplantation an option? For whom?. *J Hepatol*. 2007;**47**:455-459.
  22. Hartl J, Scherer MN, Loss M, et al. Strong predictors for alcohol recidivism after liver transplantation: non-acceptance of the alcohol problem and abstinence of < 3 months. *Scand J Gastroenterol*. 2011;**46**:1257–1266. (PubMed).
  23. Jain A, Reyes J, Kashyap R, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg*. 2000;**232**(4):490-500. CrossRef- PubMed.
  24. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*2011; **61**:69. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2011; **61**: 134.
  25. Katabi N, Torres J, Klimstra DS: Intraductal tubular neoplasms of the bile ducts. *Am J Surg Pathol* 2012;**36**:1647–1655.
  26. Khan SA, Emadossady S, Ladeb NG, Thom- as HC, Elliott P, Taylor-Robinson SD, Tole- dano MB: Rising trends in cholangiocarcino- ma: is the ICD classification system mislead- ing us. *J Hepatol* 2012;**56**:848–854.
  27. Lee SG, Song GW, Hwang S, Ha TY, Moon DB, Jung DH, Kim KH, Ahn CS, Kim MH, Lee SK. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;**17**:476-489.
  28. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*2004; **10**(2 Suppl. 1): S115.
  29. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;**31**:864–871. (PubMed).
  30. Marudanayagam R, Shanmugam V, Sandhu B, et al. Liver retransplantation in adults: a single-centre, 25-year experience. *HPB (Oxford)*. 2010;**12**(3):217-224.
  31. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;**10**:35-43.
  32. Naleslik, M.A., Jaffe, R., Starzl, T.E., et al. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am.J.Path.* 133:173-192, 1998.
  33. Neuberger J. Treatment of hepatitis C virus infection in the allograft. *Liver Transpl*. 2003;**9**:101–108. (PubMed).

34. Pascher, A., Nebrig, M., Neuhaus, P. Irreversible liver failure: Treatment by Transplantation. En Part 3 of a Series on Liver Cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Mar; 110(10): 167–173.
35. Rizvi S, Gores GJ: Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013;145:1215–1229.
36. Schmeding M, Heidenhain C, Neuhaus R, Neuhaus P, Neumann UP. Liver transplantation for alcohol-related cirrhosis: a single centre long-term clinical and histological follow-up. *Dig Dis Sci.* 2011;56:236–243. (PubMed).
37. Schmeding M, Neumann UP. Liver transplantation for intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Transplant.* 2013;18:1-8.
38. Sreekumar R, Gonzalez-Koch A, Maor-Kendler Y, et al. Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology.* 2000;32(5):1125-1130.
39. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B, McCashland T, Sorrell M, Tempero M, Langnas A. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant.* 2002;2:774-779.
40. Sun, Q., Yang, Y. “Late and chronic antibody- mediated rejection: Main barrier to long term graft survival”. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013.
41. Tannuri, U., Aoun, A., “Prospective care in pediatric liver transplantation”. *Clinics* vol. 69, suppl.1, Sao Paulo, 2014.
42. Tannuri U, Velhote MC, Santos MM, Gibelli NE, Ayoub AA, Maksoud-Filho JG, et al. Pediatric liver transplantation: fourteen years of experience at the children institute in São Paulo, Brazil. *Transplant Proc.* 2004;36(4):941-2.
43. Taura N, Yatsuhashi H, Hamasaki K, *et al.* Increasing hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma mortality and aging: long term trends in Japan. *Hepatol Res*2006; 34: 130.
44. Thuluvath PJ, Yoo HY. Graft and patient survival after adult live donor liver transplantation compared to a matched cohort who received a deceased donor transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1263-1268.
45. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl.* 2007; 13(2):227-33.
46. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124:91-96.
47. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F; International Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl.* 2003;9(11):S1-S9.
48. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33:1394-1403.
49. Yao FY, Saab S, Bass NM, et al. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology.* 2004;39(1):230-238. CrossRef-Pubmed.

50. Zahr, F., Mabrouk Mourad, M., Liossis, C., Bramhall, S. R. Liver retransplant of primary disease recurrence. 2014;12(3), 175-183.