

# TESI DOCTORAL

ESTUDI PROSPECTIU DELS FACTORS PRONÒSTICS DE PÈRDUA DE L'EMPELT EN PACIENTS AMB CIRROSI HEPÀTICA SOTMESOS A TRASPLANTAMENT HEPÀTIC. INFLUÈNCIA DE LA INFECCIÓ PEL CITOMEGALOVIRUS

JOSEP MARIA CASTELLVÍ I SUAÑA

BARCELONA, JULIOL 2002



A la Pili, el Xavier i la Maria



# AGRAÏMENTS

Al Dr. Joan Figueras, director d'aquesta Tesi, per haver-me recolzat en tot moment i haver dipositat la seva confiança en mi.

Al Dr. Xavier Xiol, de qui tant he après i a qui tant aprecio. Els seus consells han estat claus en la realització d'aquesta Tesi.

Al Dr. Jordi Guardiola que amb els seus coneixements i idees tant m'ha ajudat en dur a terme aquest treball.

Als Drs. Isabel Sabaté i Manuel Roca que des del primer moment i de forma desinteressada han mostrat la seva disposició en col.laborar en l'estudi.

A tots els metges d'Staff i Residents i al personal d'Imfermaria del Servei d'Aparell Digestiu de l'Hospital de Bellvitge, en especial als Drs. Rosa Rota, Glòria Fernández-Esparrach, Ricard Cortés i Carme Lama que han col.laborat en la recollida de dades.

Als companys de la Unitat d'Aparell Digestiu de l'Hospital de Mataró, especialment al Dr. Raul Diloy, gràcies a la seva amistat i comprensió he pogut treure temps d'on no n'hi havia.

## *AGRAÏMENTS*

Al Dr. Albert Verdaguer, director mèdic de l'Hospital de Mataró, qui sempre ha mostrat la seva disposició i el seu interès perquè aquesta Tesi es dugués a terme.

Al Dr. Luis Casais, cap del Servei d'Aparell Digestiu de l'Hospital de Bellvitge. La seva qualitat humana i la seva saviesa sempre han estat un exemple.

## PREÀMBUL

La cirrosi hepàtica és una malaltia crònica i irreversible que presenta una prevalença i incidència elevades en el nostre medi i és una causa freqüent de mort. La mortalitat de la cirrosi hepàtica és secundària a les seves complicacions: les més freqüents són l'ascites, la icterícia, l'encefalopatia hepàtica, l'hemorràgia digestiva alta, les infeccions i l'aparició d'un carcinoma hepatocel·lular (CHC). La profilaxi, el diagnòstic precoç i el tractament des les complicacions fan que aquestes apareguin més tardanament i tinguin millor pronòstic, però no curen la malaltia.

Actualment, el trasplantament hepàtic és una terapèutica eficaç i consolidada en el tractament de les malalties hepàtiques avançades. Els avenços en les tècniques quirúrgiques i anestèsiques, la introducció de nous fàrmacs immunosupressors, l'experiència acumulada en el maneig postoperatori dels pacients i la millor selecció del receptor i del donant han comportat un augment en la supervivència postrasplantament. Malgrat tot, molts centres segueixen tenint taxes de mortalitat dels pacients a 1 i 5 anys del 15 i 22 % i de pèrdua de l'empelt del 30-40 % respectivament.<sup>1</sup>

En els darrers anys la demanda de trasplantaments ha augmentat més ràpidament que la disponibilitat de donants i això fa que la selecció dels candidats hagi de ser el més acurada possible.

## PREÀMBUL

En gran part l'èxit del trasplantament hepàtic depèn d'una selecció correcta del candidat i del donant, i aquesta és una de les qüestions més interessants i no completament aclarides. Per això, és necessari determinar criteris objectius per a la selecció amb la finalitat d'aconseguir una major supervivència i un millor aprofitament dels recursos mèdics.

El pacient amb cirrosi hepàtica no terminal és el que més es beneficia del trasplantament, ja que la possibilitat de sobreviure a la intervenció quirúrgica i al postoperatori és baixa quan el pacient està en fase terminal de l'hepatopatia.

Per indicar el trasplantament ens basem en factors pronòstics de la cirrosi hepàtica (índex de Child-Pugh, complicacions de l'hepatopatia). En malalties colestàtiques com la cirrosi biliar primària i la colangitis esclerosant, existeixen índexs pronòstics de supervivència que ajuden a seleccionar els pacients i a determinar el moment per al trasplantament.<sup>2,3</sup>

Són pocs els treballs, la majoria retrospectius i en grups de malalts molt heterogenis, que analitzen els paràmetres que tenen influència en la supervivència després de la intervenció, i els resultats són contradictoris. Això fa que en aquests moments no coneguem la relació que hi ha entre els paràmetres que fem servir abans del trasplantament i que utilitzem per indicar-lo i les complicacions posteriors.

La present tesi doctoral estudia de manera prospectiva quins són els factors pretrasplantament que condicionen la supervivència posterior per fer, d'aquesta



## *PREÀMBUL*

manera, una millor selecció dels candidats i dels donants i poder indicar el trasplantament en el moment idoni.



# ÍNDEX

AGRAÏMENTS	i
PREÀMBUL	iii
ÍNDEX	1
I. PART TEÒRICA	7
1. Cirrosi hepàtica. Aspectes generals	9
2. Trasplantament hepàtic	15
2.1. Concepte i història del trasplantament hepàtic	15
2.2. Indicacions del trasplantament hepàtic	17
2.3. Moment idoni per al trasplantament hepàtic	19
2.3.1. Moment idoni per al trasplantament hepàtic en la cirrosi no colestàtica	20
2.3.2. Moment idoni per al trasplantament hepàtic en les colèstasis cròniques	22

## ÍNDIX

2.3.3. Moment idoni per al trasplantament hepàtic en la cirrosi amb carcinoma hepatocel·lular	23
2.3.4. Moment idoni per al trasplantament hepàtic en l'hepatitis fulminant	24
2.4. Contraindicacions del trasplantament hepàtic	25
2.4.1. Contraindicacions absolutes	25
2.4.2. Contraindicacions relatives	26
2.5. Pronòstic del trasplantament hepàtic	27
2.5.1. Factors pronòstics del trasplantament hepàtic	27
2.5.1.1. Factors pronòstics del receptor	29
2.5.1.2. Factors pronòstics del donant	40
2.5.1.3. Factors pronòstics del procediment	44
2.5.1.4. Altres factors pronòstics	47
2.5.2. Complicacions del trasplantament hepàtic	49

## ÍNDIX

2.5.2.1. Complicacions postoperatòries immediates	49
2.5.2.2. Complicacions mèdiques postoperatòries	50
2.5.2.3. Complicacions quirúrgiques postoperatòries	53
2.5.2.4. Recidiva de la malaltia primària	54
II. PART EXPERIMENTAL	59
1. Justificació i hipòtesis	61
2. Objectius	63
3. Pacients i mètode	65
3.1. Pacients: criteris d'inclusió i contraindicacions	65
3.2. Variables analitzades	69
3.2.1. Variables del receptor	70
3.2.2. Variables de donant	74
3.2.3. Altres variables	75

## ÍNDIX

3.3. Seguiment posttrasplantament	76
3.3.1. Mesura del resultat final	76
3.3.2. Complicacions posttrasplantament	76
3.4. Estudi estadístic	78
3.4.1. Anàlisi univariada	78
3.4.2. Anàlisi multivarida	78
3.4.3. Anàlisi de la correlació de les variables significatives amb les complicacions posttrasplantament	79
4- Resultats	81
4.1. Supervivència	81
4.2. Causes de pèrdua de l'empelt.	82
4.3. Anàlisi univariada	84
4.3.1. Variables amb valor pronòstic	84

## ÍNDIX

4.3.2. Variables del receptor sense valor pronòstic	87
4.3.3. Variables del donant sense valor pronòstic	90
4.4. Anàlisi multivariada	91
4.5. Anàlisi de la correlació de les variables significatives amb les complicacions posttrasplantament	92
4.6. Anàlisi de la correlació de les variables significatives amb les causes de pèrdua de l'empelt	93
5. Discussió	97
6. Conclusions	119
III. BIBLIOGRAFIA	121
IV. ANNEX	159





## I. PART TEÒRICA



## 1. Cirrosi hepàtica. Aspectes generals <sup>4,5</sup>

La cirrosi hepàtica és una malaltia crònica i irreversible del fetge que es caracteritza per la destrucció difusa i la regeneració de les cèl·lules parenquimatoses hepàtiques, acompanyada d'un augment generalitzat del teixit connectiu que produeix una desorganització de l'arquitectura lobular i vascular en forma de nòduls. Aquesta alteració anatòmica és la responsable dels dos fets fonamentals que caracteritzen la clínica de la malaltia: la insuficiència hepatocel·lular i la hipertensió portal. El pronòstic i el tractament depenen de la magnitud d'aquests dos factors.

La destrucció de les cèl·lules parenquimatoses hepàtiques comporta un dèficit de síntesi, que es reflecteix en la disminució de la concentració plasmàtica de substàncies sintetitzades pel fetge com l'albumina, la transferrina o els factors de coagulació, i de la capacitat d'eliminació de determinades substàncies com la bilirubina. Com a conseqüència de la gran capacitat de reserva del fetge, aquests dèficits només es detecten quan la malaltia està molt avançada i tenen diferents manifestacions clíniques com les hemorràgies freqüents o la icterícia.

La dificultat de pas que provoquen els nòduls de regeneració al flux venós portal té com a conseqüència l'aparició d'hipertensió portal que produeix estasi en el territori esplàncnic amb esplenomegàlia i hiperesplenisme i augment del flux en les venes col·laterals com les varices esofàgiques, que són les que tenen major transcendència clínica. La majoria de les complicacions de la cirrosi estan relacionades directament o indirectament amb la hipertensió portal. Així, l'hemorràgia digestiva per varices és una

complicació característica de la hipertensió portal, i existeix una relació directa entre el grau d'hipertensió portal i el risc de patir una hemorràgia. Altres complicacions majors de la cirrosi com són l'encefalopatia hepàtica relacionada amb l'existència de desviacions portosistèmiques i l'ascites no existeixen en absència d'hipertensió portal.

A les complicacions clàssiques de la cirrosi ja esmentades com són l'ascites, l'hemorràgia digestiva per varices i l'encefalopatia, hem d'afegir-n'hi tres més que són: la malnutrició energetico-proteica, l'aparició d'hepatocarcinoma i la infecció bacteriana.

La malnutrició energetico-proteica és una complicació de la cirrosi que té relació tant amb el dèficit de síntesi com amb la hipertensió portal i que provoca una morbimortalitat considerable. L'hepatocarcinoma apareix en cirrosi d'etiologies determinades, fonamentalment amb les relacionades amb els virus B i C de l'hepatitis, però també en les secundàries a alcoholisme, hemocromatosi i dèficit d' $\alpha_1$ -antitripsina, i és la causa directa d'èxitus de molts pacients cirròtics. Les infeccions bacterianes són unes de les complicacions més freqüents i estan directament relacionades amb el grau d'insuficiència hepàtica, de manera que els pacients amb hepatopatia més greu són els que hi estan més predisposats. Les infeccions més freqüents són les urinàries, les de la pell i del teixit cel·lular subcutani, les del tracte respiratori, les bacterièmies espontànies i la infecció del líquid ascític o peritonitis bacteriana espontània, que és una infecció característica i pràcticament exclusiva dels pacients cirròtics amb ascites. La importància del diagnòstic i el tractament precoç de les infeccions rau en la seva gravetat ja que fins un terç dels pacients cirròtics moren a conseqüència d'una infecció

bacteriana, directament per la mateixa infecció o perquè aquesta desencadena una hemorràgia digestiva, insuficiència renal o insuficiència hepàtica.

Les causes més freqüents de cirrosi són les infeccions víriques pels virus B i C de l'hepatitis, l'alcoholisme i les malalties colestàtiques del fetge, però hi ha moltes altres causes tal com s'exposa en la *taula 1*. El diagnòstic etiològic de les diferents hepatopaties és molt important ja que en alguns casos el seu coneixement pot comportar un tractament específic que eviti l'evolució de la malaltia a cirrosi o, en cas que aquesta ja estigui establerta, que apareguin complicacions.

*Taula 1.* Etiologia de la cirrosi hepàtica.

Causes de cirrosi hepàtica
Virus de les hepatitis B, B i D, i C
Alcohol
Malalties metabòliques:
Hemocromatosi
Malaltia de Wilson
Dèficit d' $\alpha_1$ -antitripsina
Altres: glucogènesi tipus IV, galactosèmia, tirosinèmia
Malalties colestàtiques:
Cirrosi biliar primària
Colangitis esclerosant primària
Cirrosi biliar secundària a obstrucció de la via biliar principal

Taula 1 (cont.). Etiologia de la cirrosi hepàtica.

Causes de cirrosi hepàtica
Obstrucció del drenatge venós hepàtic: <ul style="list-style-type: none"><li>Síndrome de Budd- Chiari</li><li>Malaltia venooclusiva</li><li>Insuficiència cardíaca</li></ul>
Hepatitis autoimmunitària
Tòxics: metotrexate, amiodarona
Altres: infantil de l'Índia, sarcoidosi, sífilis congènita
Criptogenètica

Habitualment el diagnòstic de cirrosi hepàtica es realitza amb motiu de l'aparició d'alguna de les complicacions majors de la malaltia o quan debuta clínicament un hepatocarcinoma. No obstant això i com a conseqüència de l'augment dels controls analítics rutinaris i del seguiment evolutiu de les hepatitis cròniques, cada vegada més la malaltia es diagnostica abans que hagi aparegut alguna d'aquestes complicacions.<sup>6,7</sup> D'aquesta manera i des del punt de vista clínic existeixen dos tipus de cirrosi: la compensada i la descompensada.

Igual que amb altres malalties cròniques, el coneixement de la història natural de la cirrosi hepàtica és de gran importància per establir el pronòstic dels pacients i poder orientar en quin sentit s'han de dirigir els esforços per millorar l'evolució de la malaltia.

Per tant, ens proporciona una informació molt valuosa per fer la selecció dels pacients candidats a trasplantament hepàtic. Per altra banda, el coneixement dels factors pronòstics de supervivència després del trasplantament ens ajuda a definir quins pacients amb cirrosi avançada i un pronòstic semblant, segons el coneixement de la història natural, tenen més possibilitats de sobreviure després del trasplantament.





## 2. Trasplantament hepàtic

### 2.1. Concepte i història del trasplantament hepàtic <sup>8,9</sup>

El trasplantament d'òrgans sòlids és una de les fites més importants de la medicina moderna; en concret, el trasplantament hepàtic ha esdevingut el tractament definitiu de moltes malalties hepàtiques agudes i cròniques. Durant les últimes dècades, el trasplantament hepàtic ha evolucionat des d'un tractament experimental amb èxit limitat fins a una intervenció de rutina amb unes taxes de supervivència excel·lents per a pacients que abans estaven condemnats a morir per pèrdua hepàtica aguda o per malaltia hepàtica crònica en fase terminal.

El trasplantament hepàtic consisteix a implantar un fetge sa provinent d'un donant a un pacient amb malaltia hepàtica irreversible. El fetge pot ser trasplantat com un òrgan extra ectòpicament (auxiliar) o en la localització ortotòpica després d'extreure el fetge malalt; aquesta darrera és la tècnica més utilitzada.

En la majoria dels casos, el fetge prové d'un donant mort de la mateixa espècie (al·lotrasplantament) i un empelt sol fer-se servir per a un únic receptor, però en cas que sigui necessari (per manca de donants o per la mida del fetge) pot utilitzar-se un empelt per a dos receptors dividint el fetge en dues parts. El fetge també pot provenir d'un donant viu a qui se li extirpa una part del fetge; aquesta tècnica encara és experimental però cada vegada és més utilitzada a causa de l'escassetat de donants.

## *PART TEÒRICA. Trasplantament hepàtic*

El trasplantament d'un fetge provinent d'una altra espècie animal (xenotrasplantament) és una tècnica que no s'utilitza en la pràctica clínica a causa de l'alt risc de rebuig i de transmissió de malalties infeccioses d'altres espècies. Potser en un futur proper l'enginyeria genètica serà capaç de modificar els teixits de l'empelt perquè siguin resistents al rebuig.

En els darrers anys s'han produït progressos importants en els trasplantaments d'hepatòcits aïllats que poden provenir del mateix individu o d'un altre i que, per exemple, en el cas de l'hepatitis fulminant poden perllongar la supervivència de manera suficient per arribar al trasplantament o permetre la regeneració del fetge.

Encara que els primers intents experimentals de trasplantament hepàtic van ser iniciats per Welch el 1955 (tècnica auxiliar) i Cannon el 1956 (trasplantament ortotòpic), els primers intents en humans van ser duts a terme per Starzl el 1963.

Dels tres primers pacients que van ser sotmesos a trasplantament, un d'ells va patir una mort intraoperatòria i els altres dos van ser èxits els dies 7 i 22 després de la intervenció. El primer pacient que va sobreviure un any va ser un nen amb un carcinoma hepatocel·lular trasplantat l'any 1967. Entre els anys 1968 i 1980, a la Universitat de Colorado, l'equip del doctor Starzl va practicar aproximadament un trasplantament cada mes, amb una mortalitat anual superior al 50 % i una supervivència a llarg termini únicament del 30 %. Malgrat això, 30 (18 %) dels primers 170 pacients sotmesos a trasplantament hepàtic a la Universitat de Colorado, entre el 1963 i el 1979, van viure més de 10 anys.

Altres fites remarcables en el desenvolupament del trasplantament hepàtic han estat: el 1963 amb l'inici de l'ús de l'azatioprina i la prednisona com a immunosupressors, el 1966 amb la utilització de la globulina antilimfocítica, el 1980 amb la introducció de la ciclosporina, el 1987 amb l'inici de l'ús de la solució de la Universitat de Wisconsin per millorar la preservació de l'òrgan abans de la implantació i el 1989 amb la introducció del tacròlimus com a alternativa a la ciclosporina.

## 2.2. Indicacions del trasplantament hepàtic

Actualment es considera que qualsevol malaltia hepàtica greu, progressiva i sense possibilitat de tractament alternatiu constitueix indicació de trasplantament hepàtic. Per tant, les malalties amb indicació de trasplantament inclouen la totalitat de les hepatopaties cròniques en fase terminal i la major part dels processos que desencadenen una insuficiència hepàtica aguda (*taula 2*).

*Taula 2.* Principals indicacions de trasplantament hepàtic en adults.

I. INDICACIONS MÉS FREQUENTS
HEPATOPATIES CRÒNIQUES NO COLESTÀTIQUES
Cirrosi hepàtica pel virus B o C
Cirrosi hepàtica alcohòlica
Cirrosi hepàtica autoimmunitària

Taula 2 (cont.). Principals indicacions de trasplantament hepàtic en adults.

<b>I. INDICACIONS MÉS FREQUËNTS</b>
Cirrosi hepàtica criptogenètica
<b>HEPATOPATIES CRÒNIQUES COLESTÀTIQUES</b>
Cirrosi biliar primària
Colangitis esclerosant
<b>CARCINOMA HEPATOCEL·LULAR</b>
<b>INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA AGUDA GREU</b>
Vírica
Toxico-medicamentosa
Malaltia de Wilson
Autoimmunitària
<b>II. INDICACIONS INFREQUËNTS</b>
<b>HEPATOPATIES CRÒNIQUES COLESTÀTIQUES</b>
Cirrosi biliar secundària
<b>MALALTIES VASCULARS</b>
Síndrome de Budd-Chiari
Malaltia venooclusiva
<b>TUMORS HEPÀTICS</b>
Hepatocarcinoma fibrolamel·lar
Colangiocarcinoma
Adenomes gegants
Tumors neuroendocrins
<b>MALALTIES METABÒLIQUES AMB AFECTACIÓ HEPÀTICA</b>
Hemocromatosi

Taula 2 (cont.). Principals indicacions de trasplantament hepàtic en adults.

II. INDICACIONS INFREQÜENTS
Malaltia de Wilson
Dèficit d' $\alpha_1$ -antitripsina
Protoporfíria
MALALTIES METABÒLIQUES AMB AFECTACIÓ EXTRAHEPÀTICA
Amiloïdosi primària familiar
Coagulopaties congènites

### 2.3. Moment idoni per al trasplantament hepàtic

El moment adient per indicar el trasplantament és aquell en què la probabilitat de supervivència amb el tractament convencional és inferior a la supervivència amb el trasplantament.<sup>10</sup> En una conferència de consens organitzada per la Societat Americana de Trasplantament i l'Associació Americana per a l'Estudi de les Malalties del Fetge es va arribar a la conclusió que els pacients amb malaltia hepàtica en fase terminal no han de ser inclosos en llista d'espera fins que la supervivència esperada a l'any, basada en la història natural de la seva malaltia hepàtica, sigui inferior al 90 %, que és la supervivència esperada després del trasplantament.<sup>11</sup> Per aquest motiu és important conèixer la història natural i els factors pronòstics dels pacients amb malalties hepàtiques, que són diferents segons l'etiologia.

### 2.3.1. Moment idoni per al trasplantament hepàtic en la cirrosi no colestàtica

En la cirrosi d'origen no biliar la supervivència depèn de les complicacions i de la funció hepatocel·lular.

#### A. Cirrosi no colestàtica amb ascites

Constitueixen un grup heterogeni amb relació als paràmetres clínico-biològics i a les probabilitats de supervivència. En els darrers anys s'han identificat una sèrie de paràmetres que condicionen un mal pronòstic i que poden utilitzar-se per indicar el trasplantament hepàtic en aquests pacients: mal estat nutricional, absència d'hepatomegàlia, antecedent de peritonitis bacteriana espontània, pressió arterial mitjana inferior a 85 mmHg, presència d'insuficiència renal funcional, excreció urinària de sodi inferior a 2 mmol/dia, sodi sèric inferior a 133 mmol/L, diüresi després d'una sobrecàrrega d'aigua (20 mL/kg) inferior a 6 mL/min, ascites refractària, albúmina sèrica inferior a 28 g/L, bilirubina sèrica superior a 2,5 mg/dL, encefalopatia hepàtica, i Child-Pugh C.<sup>12,13</sup> Recentment, s'ha descrit un índex pronòstic que inclou variables fàcilment obtenibles (diüresi després d'una sobrecàrrega d'aigua, pressió arterial mitjana, classificació de Child-Pugh i creatinina sèrica) que permet calcular l'expectativa de supervivència del pacient cirròtics amb ascites <sup>14</sup> i que, per tant, pot ser útil per indicar el trasplantament hepàtic.

#### B. Cirrosi no colestàtica amb hemorràgia digestiva per varices esofàgiques

Aquests pacients no es consideren candidats fins que l'hemorràgia s'ha controlat. La probabilitat de supervivència d'un pacient amb cirrosi hepàtica després d'un episodi d'hemorràgia per varices esofàgiques pot estimar-se a partir dels diferents estudis en els quals s'ha avaluat l'eficàcia de les mesures profilàctiques de nous episodis d'hemorràgia.<sup>15</sup> El factor més important de supervivència en els pacients cirròtics que superen una hemorràgia és el grau d'insuficiència hepatocel·lular valorat mitjançant la classificació de Child-Pugh. Els que pertanyen al grup A de Child-Pugh tenen una supervivència del 80-90 % al cap de 3 anys de l'episodi d'hemorràgia, mentre que els pacients del grup C tenen un pronòstic molt dolent a curt termini amb una probabilitat de supervivència inferior al 30 % al cap de 12 mesos. Si tenim en compte, com es ressenya més endavant, que l'antecedent d'haver presentat una hemorràgia digestiva per varices esofàgiques no té influència en el pronòstic després del trasplantament, i assumim una supervivència postrasplantament d'aquests pacients del 60-70 % al cap de 3 anys, podem assumir que aquest està clarament indicat en el grau C i no ho està en el grau A de la classificació de Child-Pugh. El problema de decisió es planteja en els pacients del grau B, en els quals la probabilitat de supervivència al cap de 3 anys de l'hemorràgia és molt variable, i oscil·la entre el 40 i el 80 %. Probablement l'aparició d'ascites o d'encefalopatia després d'una hemorràgia digestiva siguin els marcadors pronòstics més senzills en aquest grup.

### C. Cirrosi no colestatàtica amb altres complicacions

L'encefalopatia hepàtica, ja sigui espontània o secundària a algun desencadenant, es considera un signe de mal pronòstic i constitueix una indicació acceptada de

trasplantament hepàtic.<sup>10</sup> Malgrat això, alguns pacients presenten episodis d'encefalopatia sense altres descompensacions de l'hepatopatia i viuen durant anys. En aquests casos l'encefalopatia pot ser una indicació de trasplantament hepàtic perquè es tracta d'una situació molt invalidant.

Altres complicacions com ara la síndrome hepato-pulmonar, l'osteopènia o l'atròfia muscular greus poden ser indicació de trasplantament hepàtic.

Finalment, és important destacar que la història natural dels pacients sense ascites, hemorràgia digestiva o encefalopatia hepàtica, però amb alteracions de les proves de funció hepàtica, no és ben coneguda i que associacions americanes recomanen una puntuació de la classificació de Child-Pugh igual o major a 7 com a criteri mínim per incloure un pacient en la llista d'espera de trasplantament hepàtic.<sup>16</sup> En aquests casos la indicació de trasplantament es fa de manera individualitzada i valorant la qualitat de vida del pacient.

### 2.3.2. Moment idoni per al trasplantament hepàtic en les colèstasis cròniques

#### A. Cirrosi biliar primària

En el cas de la cirrosi biliar primària l'expectativa es pot establir mitjançant índexs pronòstics, com el de la Clínica Mayo,<sup>2</sup> que a partir d'una sèrie d'equacions amb variables clíniques, analítiques i demogràfiques calculen les probabilitats de supervivència del pacient. També es poden utilitzar criteris més simples considerant indicat el trasplantament quan un malalt amb cirrosi biliar primària presenta una



icterícia important (bilirubina sèrica superior a 10 mg/dL), ascites, signes clínics o analítics d'insuficiència hepatocel·lular important i/o símptomes intolerables com ara l'astènia important o la pruija intractable.<sup>10</sup>

#### B. Colangitis esclerosant primària

La història natural de la colangitis esclerosant no és tan ben coneguda com la de la cirrosi biliar primària. S'han pogut identificar diferents factors que condicionen un mal pronòstic: l'edat avançada, la presència d'hepatoesplenomegàlia, l'associació amb malaltia inflamatòria intestinal, nivells alts de bilirubina i/o de fosfatases alcalines sèriques, la presència d'anèmia i un estat histològic avançat. A partir d'aquests factors s'han calculat índexs pronòstics que poden ajudar a establir les possibilitats de supervivència d'un pacient determinat i la indicació de trasplantament.<sup>3</sup> A més, a l'hora d'indicar la intervenció en pacients amb colangitis esclerosant, s'ha de tenir en compte no solament la probabilitat de supervivència sinó també el risc de desenvolupar un colangiocarcinoma en el curs de la història natural.

#### 2.3.3. Moment idoni per al trasplantament hepàtic en la cirrosi amb carcinoma hepatocel·lular

L'únic tractament radical de què disposem actualment per a aquesta neoplàsia, quan està localitzada únicament al fetge, és l'extirpació del tumor ja sigui mitjançant hepatectomia parcial o hepatectomia completa seguida de trasplantament. Mentre que sembla clar que el trasplantament hepàtic constitueix la millor alternativa per a

aquells pacients amb tumors petits en els quals l'hepatectomia parcial no es pot realitzar pel risc d'insuficiència hepàtica important (que pertanyin als grups B i C de Child-Pugh) o per impossibilitat tècnica com a conseqüència de la localització del tumor, no existeix un ampli consens sobre la conveniència d'una o altra tècnica en aquells amb funció hepàtica conservada, ja que en el trasplantament s'han de valorar el risc de progressió tumoral durant el període en què el pacient està en llista d'espera, els problemes associats a la immunosupressió continuada i la possibilitat de recidiva de la malaltia hepàtica de base; i en la cirurgia de resecció tumoral s'han de valorar la morbimortalitat associada, les possibilitats de descompensació de l'hepatopatia i el risc de recidiva tumoral, que és major que en el trasplantament.<sup>17,18</sup>

De manera general, es considera que un pacient amb CHC pot ser tributari de trasplantament si el tumor està localitzat en el fetge i no hi ha disseminació a distància, però sempre que no hi hagi contraindicacions (vegeu apartat 2.4).

#### 2.3.4. Moment idoni per al trasplantament hepàtic en l'hepatitis fulminant

La supervivència dels pacients amb insuficiència hepàtica aguda greu que reben tractament convencional és del 10-30 %. Una de les característiques més importants d'aquests pacients és la rapidesa del curs evolutiu, de manera que l'estat clínic pot deteriorar-se d'una manera molt important en el decurs de poques hores i poden desenvolupar complicacions que contraindiquin el trasplantament, com poden ser l'aparició d'infeccions greus o la lesió cerebral irreversible secundària a edema cerebral.<sup>19</sup>

S'han identificat nombrosos factors de mal pronòstic en pacients adults amb insuficiència hepàtica aguda com són l'etiologia per virus no A no B o per drogues, l'edat superior a 40 anys, el dèficit important de factors de la coagulació (particularment protrombina i factor V), l'encefalopatia profunda, la forma evolutiva subfulminant (definida com aquella en què l'encefalopatia apareix després de la segona setmana de l'inici de la icterícia), nivells elevats de bilirubina (superiors a 15 mg/dL), concentració baixa d' $\alpha$ -fetoproteïna (indicatiu de baixa replicació cel·lular), acidosi metabòlica i aparició d'insuficiència renal.<sup>20</sup>

Diversos grups han publicat models pronòstics que són útils a l'hora d'indicar el trasplantament.<sup>21,22</sup> De manera general, l'alteració greu de la coagulació i sobretot l'aparició d'encefalopatia són els principals criteris utilitzats per indicar-lo.

#### 2.4. Contraindicacions del trasplantament hepàtic <sup>16,23</sup>

Les contraindicacions per al trasplantament hepàtic han de ser acuradament avaluades per descartar aquells pacients en els quals el risc de mort postoperatòria és inacceptablement alt. La principal raó d'aquesta selecció és assegurar una utilització adient dels òrgans disponibles.

##### 2.4.1. Contraindicacions absolutes

1. Malaltia neoplàstica avançada o disseminada.

En el cas del CHC el trasplantament hepàtic està contraindicat si el tumor és més gran de 5 cm, si hi ha més de tres tumors intrahepàtics i algun d'ells és més gran de 3 cm, si hi ha invasió vascular macroscòpica per tècniques d'imatge o si hi ha metàstasi a distància.<sup>24</sup>

2. Infecció extrahepàtica activa no controlada.

3. Drogoaddicció activa. En el cas de l'alcoholisme s'exigeix un període d'abstinència mínim de 6 mesos.

4. Insuficiència o disfunció greu d'un altre òrgan que no sigui tributari de tractament curatiu. En el cas de la insuficiència renal s'ha de considerar la possibilitat de trasplantament doble hepàtic i renal.

5. Infecció pel virus de l'hepatitis B en fase replicativa (ADN i/o HBeAg positius).

6. Impossibilitat de seguir el tractament i els controls posttrasplantament.

#### 2.4.2. Contraindicacions relatives

1. Edat biològica avançada: pacients més grans de 65 anys.

2. Malalties que afectin altres òrgans: cardiopatia, pneumopatia crònica, diabetis complicada, trastorn neuropsiquiàtric, insuficiència renal.

3. Infecció pel virus de la immunodeficiència humana.

4. Trombosi portal i de les venes mesentèriques.

5. Antecedent de cirurgia major a l'hemiabdomen superior que pugui dificultar la tècnica quirúrgica.

6. Obesitat o malnutrició greus.

## 2.5. Pronòstic del trasplantament hepàtic

El pronòstic del trasplantament hepàtic depèn de factors preoperatoris del receptor i del donant, de factors intraoperatoris o del procediment i de les complicacions postoperatòries que es puguin presentar i que condicionen la supervivència de l'empelt i del pacient.

### 2.5.1. Factors pronòstics del trasplantament hepàtic

En els darrers anys s'han fet diversos estudis amb la finalitat d'identificar quins són els factors pronòstics dels pacients sotmesos a trasplantament hepàtic. Els resultats d'aquests estudis en alguns casos són coincidents però en molts casos hi ha grans discordàncies i això és degut a múltiples factors:

1.- Les característiques dels pacients inclosos en els diferents estudis, i fins i tot dintre d'un mateix estudi, són molt variables. Per exemple, s'estudien conjuntament pacients

pediàtrics amb adults, pacients amb cirrosi hepàtica amb d'altres amb etiologies molt diferents com hepatitis fulminants o neoplàsies hepàtiques.

2.- Les variables analitzades difereixen molt d'un treball a un altre. Alguns treballs només valoren variables del receptor i d'altres també tenen en compte variables del donant o intraoperatòries.

3.- Els resultats finals estudiats també varien considerablement: mentre que uns treballs estudien la supervivència de l'empelt, d'altres se centren en la supervivència del pacient o en l'aparició de determinades complicacions.

4.- Difereixen molt en quant al temps de seguiment post intervenció: alguns valoren supervivència postoperatòria immediata i d'altres fan seguiments més llargs de mesos o anys.

5.- Són molt diferents els mètodes estadístics utilitzats per demostrar el valor pronòstic de les variables.

Tot això fa que la interpretació dels resultats i la presa de decisions siguin difícils i és el que hem intentat evitar nosaltres en el nostre estudi.

Un dels primers intents d'estudiar aquests factors pronòstics va ser dut a terme l'any 1986 per Shaw *et al.* que van crear un índex pronòstic basat en les variables amb valor predictiu: grau d'encefalopatia hepàtica, grau d'ascites, grau de desnutrició, bilirubina

sèrica, edat, necessitats transfusionals i grau de coagulopatia.<sup>25</sup> Posteriorment aquest índex ha estat validat amb èxit en alguns estudis <sup>26,27</sup> i sense èxit en altres.<sup>28</sup>

En els apartats següents es revisen les variables del receptor, del donant, del procediment i altres factors que han estat estudiats en els diferents treballs publicats i que han demostrat tenir més o menys relació amb el pronòstic del trasplantament hepàtic.

#### 2.5.1.1. Factors pronòstics del receptor

L'edat avançada del receptor sempre ha estat considerada una contraindicació per al trasplantament hepàtic. En els primers temps només s'acceptaven candidats de menys de 50 anys; posteriorment, i a mesura que la tècnica s'anava depurant, els equips de trasplantament agafaven més experiència i el pronòstic després de la intervenció millorava, es va demostrar que els receptors majors de 50 anys tenien una supervivència als 5 anys similar a la dels més joves,<sup>29</sup> i l'edat límit es va allargar als 65 anys, de manera que actualment es trasplanten pacients de fins a 70 anys. Hi ha treballs que analitzen aquesta variable com a factor pronòstic del trasplantament hepàtic i les dades són sovint contradictòries. Hi ha estudis on s'analitza la supervivència del receptor a mitjà termini (1 - 2 anys) en els quals no es troben diferències entre els pacients més joves i els de més de 60 anys,<sup>30,31</sup> mentre que en un altre en què s'estudia la supervivència de l'empelt hi ha una tendència a un pitjor pronòstic per sobre dels 45 anys amb una *ods ratio* d'1.2 per cada 10 anys.<sup>32</sup> Tantmateix, mentre que hi ha un estudi que conclou que la mortalitat peroperatòria és més elevada en els majors de 60 anys,<sup>31</sup>

un altre demostra que la mortalitat intrahospitalària no empitjora amb l'edat però no especifica els límits d'edat dels pacients estudiats.<sup>33</sup>

Malgrat que alguns treballs posen de relleu que els pacients més joves tenen més risc de rebuig agut <sup>34</sup> i de bacterièmia,<sup>35</sup> d'altres demostren que són precisament els grups d'edats d'entre 6-16 anys <sup>30</sup> i 15-29 anys <sup>36</sup> els que tenen millor supervivència.

Pel que fa al sexe, en un estudi de l'any 1986 troben que quan el receptor és del sexe femení la supervivència és millor.<sup>36</sup> En estudis posteriors no s'ha confirmat aquesta dada, i no es troben diferències estadísticament significatives respecte al pronòstic entre tots dos sexes.<sup>32,33,37,38</sup>

L'etiologia de l'hepatopatia del receptor és un factor a tenir en compte a l'hora de preveure la supervivència. Malgrat que en els diferents treballs no s'estudien les mateixes etiologies, les més importants com són l'etiologia post-necròtica, l'alcohòlica i la colestatàtica sí que estan incloses en quasi tots. A la majoria d'estudis, especialment en aquells que inclouen sèries llargues de pacients, la causa de la malaltia hepàtica s'ha demostrat que influeix en la supervivència postoperatòria. Els pacients que reben un trasplantament per malalties d'origen biliar, com la cirrosi biliar primària o la colangitis esclerosant, tenen millor pronòstic a mitjà i llarg termini que pacients amb altres malalties.<sup>30,37,39</sup> Una tendència a un millor pronòstic també s'ha demostrat en altres etiologies com les hepatopaties metabòliques <sup>30</sup> i autoimmunitàries.<sup>37</sup>



Mentre que en alguns estudis els pacients amb hepatitis fulminant tenen pitjor pronòstic,<sup>30,40</sup> altres no confirmen aquesta dada;<sup>31</sup> molt probablement i encara que no queda reflectit en els treballs, aquestes diferències són degudes als diferents nivells de gravetat dels pacients inclosos.

Els pacients amb cirrosi postnecròtica tenen una supervivència pitjor a mitjà i llarg termini que els de les malalties colèstàtiques com a conseqüència de la recidiva de la infecció vírica.<sup>31,32</sup>

Pel que fa al pronòstic a curt termini, mesurat mitjançant la mortalitat intrahospitalària, les infeccions precoces, la necessitat de diàlisi i la incidència de disfunció de l'empelt, no hi ha diferències estadísticament significatives entre les diverses etiologies.<sup>33,38</sup>

Altres observacions han estat que els pacients amb hepatopatia alcohòlica pateixen menys rebuig agut, probablement com a conseqüència del seu estat d'immunosupressió de base,<sup>34,41</sup> i que els pacients amb sobrecàrrega de ferro tenen pitjor supervivència als 5 anys,<sup>42</sup> encara que aquesta dada s'ha de confirmar en estudis més amplis.

Si s'estudien grups de pacients amb la mateixa etiologia, es comprova que per cada una d'elles hi ha factors que intervenen en el pronòstic.

En la cirrosi biliar primària i la colangitis esclerosant l'existència de models pronòstics de supervivència basats en la història natural de la malaltia <sup>2,3,43-45</sup> simplifica la selecció dels pacients candidats a trasplantament hepàtic, ja que s'ha demostrat que la

supervivència dels pacients després de la intervenció és superior a l'esperada pel model pronòstic.<sup>46-49</sup> Els pacients amb malaltia més greu segons el model tenen major morbi-mortalitat després de trasplantament hepàtic, cosa que suposa un major cost mesurat per la utilització de recursos sanitaris.<sup>47,49-51</sup> També s'han elaborat models pronòstics específics per a pacients amb malalties colestatiques del fetge sotmesos a trasplantament hepàtic que són útils per predir-ne la supervivència.<sup>52,53</sup>

L'hepatopatia crònica pel virus de l'hepatitis C és la causa més freqüent de trasplantament hepàtic.<sup>54</sup> La recidiva de la virèmia és pràcticament universal; s'ha reportat recidiva de l'hepatitis en el 97 % dels receptors.<sup>55</sup> Malgrat que hi ha estudis que suggereixen que la supervivència a partir dels 5 anys no és inferior a la dels pacients amb altres indicacions, hi ha dades que indiquen que la supervivència de l'empelt és inferior a llarg termini.<sup>56</sup> L'anàlisi dels factors que poden determinar la recidiva i la posterior evolució demostra que els que tenen el genotip 1b tenen més risc de recidiva<sup>57</sup> i pateixen hepatitis més severes,<sup>58</sup> i que com més alta és la virèmia pretrasplantament pitjor és la supervivència posterior.<sup>59,60</sup> Altres factors relacionats amb la recidiva de la infecció són els episodis de rebuig que comporten un augment de la immunosupressió, l'edat major de 49 anys,<sup>57</sup> la no-coïnfecció pel virus de l'hepatitis B<sup>57</sup> i l'existència de diferents quasiespècies del virus en un mateix pacient.<sup>61</sup>

La infecció pel virus de l'hepatitis B en fase replicant és una contraindicació per al trasplantament hepàtic ja que la recidiva de la infecció és precoç i amb molt mala evolució. Els pacients amb hepatopatia per aquest virus amb ADN del virus negatiu s'accepten com a candidats i són tractats amb gammaglobulina específica després de la

intervenció. La immunoprofilaxi adient i la co-infecció pel virus delta són dos factors que afecten favorablement el pronòstic.<sup>62</sup> Els nous fàrmacs antivirals com la lamivudina són ben tolerats pels pacients i aconseguixen altes taxes de negativització de la replicació,<sup>63, 64</sup> cosa que permet dur a terme el trasplantament però obliga a mantenir el tractament antivíric a llarg termini.<sup>65</sup>

La ressecció hepàtica com a tractament del CHC sense extensió extrahepàtica era el tractament d'elecció fins fa pocs anys, però té una sèrie d'inconvenients: comporta un alt risc de pèrdua hepàtica en els pacients amb cirrosi hepàtica i mala funció hepatocel·lular, la taxa de recidiva és molt alta <sup>66</sup> i la supervivència del pacient als 5 anys és del 12 - 50 %.<sup>67</sup> Diversos estudis han demostrat que el trasplantament hepàtic és millor que la ressecció hepàtica pels pacients amb CHC en estadis inicials.<sup>68,69</sup> Malgrat això, el fet de l'escassetat d'òrgans de donants, que fa que les llistes d'espera siguin llargues i que el tumor, mentrestant, pugui progressar, i la possibilitat de recidiva del tumor després de la intervenció, fan que aquesta indicació sigui restrictiva <sup>18</sup> i que s'hagin de tenir en compte factors preoperatoris capaços de predir la recidiva i la supervivència. Els factors que han demostrat influir positivament en la recidiva del tumor i la supervivència són: la mida del tumor inferior a 5 cm, la presència de menys de quatre tumors i que cap d'ells sigui més gran de 3 cm i l'absència d'invasió vascular macroscòpica.<sup>17,24,70</sup> Hi ha un model predictiu que a més del grau d'invasió vascular i la mida inclou altres variables com el sexe del receptor, el nombre de tumors i la seva localització.<sup>71</sup> Altres variables com la classificació TNM no tenen valor pronòstic.<sup>24,72</sup>

Els paràmetres de funció hepàtica també han estat estudiats com a factors pronòstics. La classificació de Child-Pugh en la majoria de treballs no ha demostrat tenir un valor pronòstic quant a la supervivència <sup>28,73,74</sup> ni a la disfunció precoç de l'empelt <sup>38</sup> i només en un treball els pacients classificats com en el nivell C van tenir major mortalitat intrahospitalària i més risc de patir infeccions i fracàs renal.<sup>33</sup> Per altra banda, s'ha vist que els pacients Child-Pugh A tenen més risc de patir rebuig agut probablement com a conseqüència del seu millor estat immunitari.<sup>34</sup>

També s'han analitzat per separat les variables de la classificació de Child-Pugh. La concentració plasmàtica de bilirubina té un valor pronòstic respecte a la supervivència tant a curt <sup>25,28</sup> com a llarg <sup>32,46</sup> termini segons la majoria d'estudis que l'analitzen, i juntament amb el temps de protrombina s'ha relacionat amb un risc més elevat de disfunció primària de l'empelt.<sup>75,76</sup>

Quan s'analitzen conjuntament la presència d'ascites i d'encefalopatia prèvies al trasplantament hepàtic en pacients amb cirrosi, el grau d'ascites demostra tenir un cert valor pronòstic pel que fa a la supervivència als sis mesos, mentre que la presència d'encefalopatia no té valor predictiu.<sup>28</sup> De manera general, s'accepta que l'antecedent d'haver patit descompensacions de l'hepatopatia en forma d'ascites, d'encefalopatia o d'hemorràgia digestiva, no té valor predictiu respecte a la disfunció primària de l'empelt.<sup>75</sup>

Pel que fa a l'antecedent d'haver patit una peritonitis bacteriana espontània els resultats no són clars; mentre que en un treball aquests pacients pateixen de manera significativa

més complicacions tècniques i infeccioses i una major mortalitat, molt probablement perquè tenen un pitjor estat general abans de la intervenció que queda reflectit en una puntuació més alta en l'escala UNOS (United Network for Organ Sharing),<sup>77</sup> en un altre aquesta variable no té valor pronòstic.<sup>33</sup>

L'índex de MELD (Model for End-Stage Liver Disease), que mesura la gravetat dels pacients amb cirrosi hepàtica <sup>78</sup> ha demostrat ser útil per valorar el pronòstic a curt termini dels pacients i per tant, per determinar la necessitat d'indicar un trasplantament hepàtic i fins i tot per prioritzar-lo,<sup>79</sup> però no hi ha estudis que demostrin que és útil com a factor pronòstic posttrasplantament.

Els test dinámico-quantitatius de funció hepàtica també s'han utilitzat en l'estudi pretrasplantament. El test de l'alè d'aminopirina, el test de MEGX (monoetilglicinxylidide), la depuració de cafeïna, la depuració d'antipirina, la capacitat d'eliminació de la galactosa o el test de verd indocianina, han demostrat ser útils en major o menor grau per mesurar la funció hepàtica en pacients amb hepatopaties agudes i cròniques, i tenen una bona correlació amb altres tests de funció hepàtica com la classificació de Child-Pugh i fins i tot permeten subclassificar els pacients amb una bona funció hepàtica; també ajuden a predir el pronòstic dels pacients amb hepatopaties cròniques que han de ser sotmesos a cirurgia o a reseccions hepàtiques.<sup>80</sup> Malgrat tot, no hi ha estudis concloents sobre el valor pronòstic de la determinació d'aquests tests abans del trasplantament hepàtic.

El test de MEGX ha estat el més estudiat en l'avaluació del trasplantament hepàtic: pot ser útil per valorar la qualitat del fetge del donant i predir la seva funció posteriorment,<sup>81,82</sup> té valor pronòstic per predir la supervivència dels candidats i així millorar la selecció i determinació del moment òptim per al trasplantament <sup>83-85</sup> i ajuda a valorar la funció hepàtica després de la intervenció.<sup>86,87</sup>

Entre les variables del receptor amb valor pronòstic, una de les més importants és la funció renal. El primer treball que posa de manifest aquest fet és un estudi multivariant de factors preoperatoris predictius d'infecció bacteriana i d'èxits en el postoperatori immediat, en el qual es demostra que la xifra de creatinina és el millor indicador del pronòstic, i es constata que valors de creatinina superiors a 1,58 i 1,72 mg/dL prediuen la infecció bacteriana i la mort en un 69 i 79 % dels pacients respectivament.<sup>88</sup> En un altre estudi els resultats són similars, ja que en aquest els pacients amb creatinina prèvia al trasplantament superior a 1,70 mg/dL tenen una major incidència d'infeccions bacterianes o fúngiques, i de mortalitat hospitalària.<sup>33</sup>

Posteriorment, altres estudis que analitzen la supervivència a curt <sup>89,90</sup> i llarg termini <sup>46,90-92</sup> així com la disfunció primària de l'empelt <sup>38</sup> han confirmat aquestes dades, tant si s'estudien grups de pacients, segons l'etiologia de la cirrosi sigui biliar <sup>46</sup> o no biliar,<sup>90</sup> com si s'estudien independentment d'aquesta.<sup>38,89,91,92</sup>

Si es classifica la insuficiència renal en funció de la seva etiologia, es demostra que els pacients amb síndrome hepato-renal abans del trasplantament hepàtic tenen estades més llargues a la unitat de cures intensives, estan més dies ingressats a l'hospital,

requereixen diàlisi més freqüentment i tenen pitjor supervivència 5 anys després de la intervenció, independentment que estiguin o no prèviament en diàlisi. Mentre que els que pateixen altres causes d'insuficiència renal no tenen pitjor supervivència, sempre que s'utilitzin baixes dosis de ciclosporina, que se supleixen per dosis més altes d'azatioprina, cosa que tampoc comporta un augment dels episodis de rebuig.<sup>93</sup>

La importància de la funció renal en el trasplantament hepàtic fa que la insuficiència renal es consideri una contraindicació relativa i que s'indiqui el trasplantament doble del fetge i del ronyó en aquests pacients.

La qualitat de vida del pacient abans del trasplantament és una de les variables més analitzades en els diferents treballs que estudien els factors pronòstics. L'escala UNOS (United Network for Organ Sharing) classifica els pacients en funció de la seva activitat i de la necessitat d'atenció mèdica que requereixen.<sup>94,95</sup> La majoria de treballs que la inclouen en l'anàlisi han demostrat que guarda una relació directa, tant amb la probabilitat de supervivència quan el pacient està en llista d'espera,<sup>96</sup> com amb les possibilitats d'èxit del trasplantament hepàtic,<sup>30,31,33,37,92,94,96</sup> de manera que els que tenen pitjor qualitat de vida, que són els pacients ingressats a la unitat de cures intensives, són els que necessiten de manera més urgent un fetge, però per altra banda són els que tenen pitjor supervivència posteriorment. Això implica que els possibles candidats han de ser valorats per a trasplantament hepàtic abans que la seva condició es deteriori en excés.

L'escala UNOS també s'ha relacionat amb un risc augmentat de patir infeccions bacterianes o fúngiques en el postoperatori o de necessitar diàlisi,<sup>33</sup> mentre que no s'ha demostrat vàlida per predir el risc de disfunció primària de l'empelt.<sup>38,97</sup>

En alguns estudis que analitzen per separat els pacients amb hepatitis fulminant ingressats, comproven com aquests tenen un pronòstic similar als pacients amb hepatopatia crònica que no estan ingressats i millor al dels que estan ingressats a l'hospital.<sup>31</sup> Això probablement s'explica pel millor estat nutricional i l'absència d'hipertensió portal dels pacients amb malaltia de curta evolució.

L'estat nutricional del pacient, igual que per a altres tipus de cirurgia, sembla que ha de ser un factor determinant per al pronòstic. Diversos treballs analitzen aquesta variable, i la valoren de diferents maneres, cosa que fa difícil treure'n conclusions. Alguns autors classifiquen l'estat nutricional del receptor de manera subjectiva i el catalogen de bo, regular o dolent;<sup>25,52,75,90,98,99</sup> entre ells, alguns no troben relació entre la nutrició i la transfusió intraoperatòria,<sup>52</sup> la disfunció de l'empelt,<sup>75</sup> la infecció o el rebuig,<sup>98</sup> els dies d'ingrés <sup>52,98</sup> o la supervivència del pacient i de l'empelt;<sup>98</sup> mentre que altres sí que conclouen que és un factor pronòstic per a les necessitats transfusionals durant la intervenció o la supervivència als sis mesos,<sup>25</sup> els dies d'ingrés, els requeriments de ventilació mecànica o la necessitat de traqueostomia.<sup>99</sup>

Treballs que analitzen l'albúmina <sup>38</sup> o l'índex pronòstic nutricional <sup>100</sup> tampoc no troben relació amb la disfunció primària de l'empelt o amb la morbi-mortalitat operatòria, respectivament. D'altres estudien diversos paràmetres i demostren que si bé les



variables antropomètriques no tenen un valor pronòstic, les que mesuren el metabolisme mitjançant el càlcul de la despesa energètica en repòs sí que tenen relació amb la supervivència del pacient.<sup>73</sup> En un estudi on s'analitzen els factors preoperatoris predictius de rebuig agut, l'únic paràmetre amb valor pronòstic independent és la circumferència muscular del braç, que és una mesura indirecta del compartiment muscular del cos.<sup>34</sup>

Tots els estudis que inclouen pacients que reben un primer trasplantament hepàtic i pacients que són retrasplantats conclouen que aquests últims tenen pitjor pronòstic ja que tenen més risc de disfunció de l'empelt <sup>38,97</sup> i pitjor supervivència a curt <sup>89</sup> i llarg <sup>30,37,94</sup> termini. Els factors de risc predictius de supervivència en aquest cas són similars als dels pacients trasplantats per primera vegada: edat del receptor, bilirubina, creatinina, escala UNOS i la causa de la pèrdua de l'empelt.<sup>101</sup>

L'antecedent de cirurgia abdominal a nivell de l'hipocondri dret complicava la tècnica de trasplantament hepàtic <sup>25,36</sup> i per aquest motiu es considerava una contraindicació relativa; amb el pas del temps i el perfeccionament de la tècnica quirúrgica, aquest obstacle s'ha superat i treballs posteriors demostren que no té valor pronòstic.<sup>33,75</sup>

També s'ha estudiat la influència de la *diabetis mellitus* i s'ha comprovat que afecta negativament la supervivència, sobretot en aquells pacients tractats amb insulina i en els que pateixen hepatopatia alcohòlica.<sup>102</sup>

Altres variables estudiades que en algun treball han demostrat tenir influència sobre la supervivència, però que no ha estat confirmada posteriorment, han estat: el grup sanguini del receptor,<sup>36</sup> el tractament amb diürètics <sup>46</sup> o les hormones tiroïdees.<sup>103</sup>

#### 2.5.1.2. Factors pronòstics del donant

Els intents per predir d'una manera acurada el funcionament del fetge trasplantat basant-se en variables del donant han estat múltiples però sense gaire èxit. D'altra banda, fetges provinents de donants no òptims han salvat les vides de pacients en estat crític tan sovint que, junt amb la creixent demanda de fetges, fa que fer excepcions dels criteris estàndard de selecció dels donants s'hagi convertit quasi en una rutina.

Ja s'ha demostrat que les variables del donant que lògicament s'haurien de correlacionar amb el funcionament immediat de l'empelt com són les transaminases, l'oxigenació i l'ús de vasopressors, no són bons predictors del pronòstic.<sup>104-106</sup>

L'escassetat de donants, en proporció al nombre cada vegada més gran de candidats, ha fet que l'edat del donant hagi estat una limitació que s'ha anat relaxant de manera gradual en el temps, de manera que actualment és habitual utilitzar fetges de donants majors de 50 anys. Malgrat això, hi ha registres on es demostra que els resultats, mesurats per la supervivència del pacient i de l'empelt <sup>37,38,94,98,107-109</sup> per la incidència de disfunció de l'empelt <sup>97</sup> o de rebuig,<sup>34</sup> amb "empelts vells" són pitjors que amb "empelts més joves". D'altres, al contrari, conclouen que no hi ha diferències estadísticament

significatives quant a la disfunció i la supervivència de l'empelt si el donant és major de 45,<sup>110</sup> 50<sup>111,112</sup> o fins i tot 70 anys<sup>113</sup> respecte a donants més joves.

S'ha suggerit que el que succeeix és que els empelts provinents de donants més grans de 50 anys són jutjats pel cirurgià més freqüentment com de qualitat regular o dolenta i que aquests sí que tenen pitjor pronòstic, mentre que quan la qualitat d'un fetge és catalogada com a bona, la supervivència de l'empelt és igual a la dels fetges provinents de donants joves.<sup>98</sup>

Estudis experimentals i clínics suggereixen que els "fetges vells" són menys tolerants a la prolongació del temps de preservació i emfatitzen la importància de minimitzar el període d'isquèmia freda en aquests casos.<sup>111,114-117</sup> Però, malgrat l'associació entre edat i lesió histològica, no s'ha trobat correlació entre la severitat del dany microscòpic i el pronòstic mesurat per la disfunció ni la supervivència de l'empelt als 6 i 12 mesos.<sup>116</sup>

Diversos estudis<sup>37,94,118,119</sup> demostren que quan el fetge prové d'un donant del sexe femení el risc de pèrdua de l'empelt és més alt i que aquesta tendència s'accentua lleugerament quan el receptor és masculí. S'ha formulat la hipòtesi<sup>94</sup> que això és degut a un factor immunològic lligat al sexe com pot ser un augment de l'antigenicitat de l'empelt, sense que s'hagi pogut demostrar i sense haver arribat a una explicació concloent, ja que no s'ha trobat una associació entre les diverses combinacions de sexes entre donant i receptor i les causes de pèrdua de l'empelt.

En estudis on s'analitza la probabilitat de disfunció primària de l'empelt, que té com a conseqüència reconeguda una major incidència de pèrdua de l'empelt, de retrasplantament i de mort del pacient, s'ha vist que aquesta es relaciona directament amb la presència d'esteatosi en la biòpsia de l'empelt hepàtic, principalment quan més del 30 % dels hepatòcits contenen greix.<sup>38,97,120-122</sup>

S'ha demostrat que quan el donant pesa més de 100 kg el risc de disfunció i de pèrdua de l'empelt durant els 3 primers mesos és més alt.<sup>112</sup>

Altres lesions histològiques trobades en les biòpsies del fetge del donant no prediuen de manera consistent la funció dels empelts ni el curs clínic dels receptors.<sup>121-123</sup>

Els empelts infectats pel virus de l'hepatitis C han estat tradicionalment rebutjats per ser utilitzats, però a causa de la manca de donants aquests s'han emprat en pacients ja infectats pel virus. En dos estudis recents que estudien l'evolució a 4 i 5 anys d'aquests pacients, no hi va haver diferències respecte a la recidiva de l'hepatitis, la gravetat d'aquesta ni la supervivència entre els receptors d'un fetge infectat o no pel virus de l'hepatitis C.<sup>124,125</sup> Per aquest motiu, a causa de l'alt nombre de pacients amb cirrosi pel virus C o hepatocarcinoma que moren en llista d'espera, i malgrat que encara manquen estudis a llarg termini, l'ús de donants infectats pel virus C sembla justificat i segur sempre que: el receptor estigui ja infectat pel virus i sigui informat dels riscos, abans del trasplantament es practiqui un estudi histològic de l'empelt per descartar hepatitis significat i/o fibrosi i es faci un seguiment molt acurat de l'evolució de l'hepatitis després del trasplantament.

Els empelts provinents de donants amb l'anticòs contra l'antigen del core del virus de l'hepatitis B (anti-HBc) positiu poden transmetre la infecció pel virus de l'hepatitis B al receptor, ja que el fetge és el principal reservori de partícules del virus fins i tot en pacients amb l'antigen de superfície (HBsAg) negatiu, i la replicació viral pot iniciar-se en el pacient immunodeprimit després de trasplantament.<sup>126</sup> Aquest risc és independent de la positivitat o no de l'anticòs contra l'antigen de superfície en el donant (anti-HBs). En canvi, quan el receptor d'un fetge anti-HBc positiu té l'anti-HBs positiu està protegit contra la infecció i no és necessària la profilaxi, ben al contrari del receptor sense anticòsos contra el virus B, que sí que la necessita.<sup>126</sup> En cas que el receptor del fetge anti-HBc positiu sigui positiu pel mateix anticòs, el risc no està ben definit <sup>126,127</sup> i la profilaxi no està establerta.

La hipernatrèmia del donant s'ha associat amb la disfunció de l'empelt i amb la disminució de la supervivència de l'empelt i del receptor.<sup>75,128-130</sup> Un estudi recent <sup>131</sup> confirma aquests fets, ja que quan la natrèmia del donant és superior a 155 mmol/L la incidència de disfunció i de pèrdua de l'empelt és més alta, sense que això depengui d'altres variables del donant, del receptor o del procediment, i demostra que aquesta diferència desapareix si es corregeix la natrèmia abans de l'extracció de l'òrgan. S'ha plantejat la hipòtesi que la hipernatrèmia causa un augment de l'osmolalitat intracel·lular dels hepatòcits i que això provoca una acumulació intracel·lular d'aigua sobtada immediatament després de la reperfusió en un mitjà amb osmolalitat més baixa i provoca lesió cel·lular. Això explicaria per què, dintre del grup de donants amb hipernatrèmia, tenen pitjor evolució aquells que han estat més temps ingressats a la

unitat de cures intensives i que, per tant, han suportat un augment de l'osmolalitat més persistent.

S'ha formulat la hipòtesi que la causa de mort del donant pot influir en el pronòstic però els estudis mostren importants contradiccions en aquest sentit. Mentre que uns troben que quan la causa de l'èxitus és un traumatisme cranial el pronòstic immediat és pitjor,<sup>132</sup> d'altres assenyalen una tendència a la mala evolució quan el donant mor per hemorràgia cerebral sense que arribi a la significació estadística en l'estudi multivariant,<sup>38,94</sup> probablement perquè la causa de mort esta en relació amb altres variables com l'edat o el sexe del donant.

Altres variables del donant que poden influir en el pronòstic són: el temps d'hospitalització a la unitat de cures intensives, que, quan es prolonga més de tres dies abans de la mort, comporta una tendència a l'augment de la incidència de disfunció primària de l'empelt;<sup>38,105,112</sup> la necessitat de vasopressors, que disminueixen el flux sanguini <sup>112,132</sup> i la presència d'acidosi metabòlica. <sup>76</sup>

Variables com el grup sanguini,<sup>38</sup> la raça <sup>38,133</sup> o la insuficiència respiratòria <sup>112</sup> no tenen valor pronòstic.

Alguns autors utilitzen el terme de "*donant marginal*" <sup>94,112</sup> per catalogar empelts provinents de donants amb més d'un factor desfavorable com serien els que procedeixen de donants d'edat avançada, del sexe femení i obesos.

### 2.5.1.3. Factors pronòstics del procediment

Un dels factors que més àmpliament s'ha implicat en el pronòstic del trasplantament és la lesió per preservació del fetge. Dels diferents temps que la componen, com són la lesió per preservació en si mateixa, la lesió per isquèmia freda, la lesió per reescalfament i la lesió per reperfusió, és pràcticament impossible de definir quina influència té cadascun d'ells.

El temps d'isquèmia freda és inevitable en el trasplantament hepàtic, però, com s'ha demostrat, lesiona el fetge. La lesió hepàtica que provoca és microvascular i s'ha relacionat amb complicacions biliars isquèmiques.<sup>130</sup> Gràcies a la solució de preservació de la Universitat de Wisconsin (UW) s'aconsegueix retardar l'aparició de la lesió, però no evitar-la.<sup>134</sup> Un temps d'isquèmia freda de més de 30 hores és un factor de risc decisiu per a la disfunció primària de l'empelt utilitzant la solució UW, però temps més reduïts de 12-18 hores també poden suposar un risc. Diversos estudis analitzen el temps d'isquèmia freda com a factor de risc;<sup>37,38,75,76,112,115,130,132,135,136</sup> entre ells, hi ha diferències quant a la definició de temps d'isquèmia freda, el nombre de pacients estudiats i el tipus d'anàlisi estadística. En alguns treballs <sup>38,115,130</sup> s'identifica el temps d'isquèmia freda de més de 12 hores com un factor relatiu de risc per disfunció de l'empelt, de complicacions biliars, i fins i tot de pèrdua de l'empelt durant el primer mes. Un estudi que mesura el risc de disfunció primària de l'empelt troba que aquest augmenta amb una *ods ratio* d'1,11 per cada hora de prolongació del temps d'isquèmia.<sup>76</sup>

Per altra banda, s'ha estudiat si hi ha diferències pel que fa als requeriments transfusionals intraoperatoris, la funció de l'empelt després de la intervenció i l'estada

hospitalària, entre els pacients que reben un empelt amb un temps d'isquèmia freda inferior o superior a 12 hores, i s'ha conclòs que la prolongació de la isquèmia freda a unes 15 hores no afecta desfavorablement el trasplantament.<sup>136</sup> Altres treballs tampoc no troben relació entre la prolongació del temps d'isquèmia freda <sup>135</sup> o els temps d'isquèmia total <sup>94</sup> i les complicacions biliars, la pèrdua de l'empelt o la mort del pacient.

Quan s'analitza la influència del temps d'isquèmia total (que inclou el d'isquèmia freda i el temps intraoperatori abans de la reperfussió), mentre uns troben que és una variable independentment associada a la supervivència del pacient,<sup>37</sup> altres conclouen que juntament amb l'alteració del metabolisme energètic del fetge, mesurada per la concentració de nucleòtids d'adenina en el teixit hepàtic, és un factor predictiu independent de la funció hepàtica durant el postoperatori immediat; això malgrat que els temps d'isquèmia no van ser excessivament prolongats en aquesta sèrie, cosa que suggereix que temps d'isquèmia el més curts possibles són desitjables fins i tot quan s'utilitzen solucions que permeten una bona preservació de l'empelt.<sup>75</sup>

La influència de la fase anhepàtica i dels temps d'isquèmia calenta i de cirurgia han perdut importància darrerament, ja que actualment la majoria dels fetges són revascularitzats en 45-60 minuts,<sup>38</sup> cosa que està dintre dels límits acceptables d'isquèmia calenta tolerats pel fetge,<sup>137</sup> i els temps de cirurgia també són molt iguals entre els diferents procediments.



Un dels factors més clàssicament implicats en el pronòstic ha estat les necessitats transfusionals durant la intervenció. Ja en el primer treball de factors pronòstics del trasplantament,<sup>25</sup> en el qual s'analitzava la supervivència del receptor al cap de sis mesos, les pèrdues de sang durant la intervenció, mesurades pel nombre d'unitats de concentrats d'eritròcits transfoses, va ser la variable que va tenir una correlació inversa més alta amb la supervivència, i va entrar a formar part de l'escala de risc que els autors definien. Tanmateix, en una anàlisi dels factors de risc en el trasplantament hepàtic <sup>36</sup> els autors conclouen que per cada 10 unitats de sang transfosa la raó de risc per a l'èxitus del receptor augmenta 1,5 punts. Aquesta tendència es confirma en altres treballs on s'analitza la supervivència a curt <sup>28</sup> i llarg termini.<sup>39</sup>

En un altre estudi, tant la transfusió intraoperatòria d'eritròcits com les de plasma i plaquetes són factors predictius en l'anàlisi univariada, però únicament aquesta última arriba a la significació estadística en l'anàlisi multivariada.<sup>75</sup>

Se sap que les cèl·lules endotelials dels sinusoides hepàtics són les que es lesionen més ràpidament i greument durant el temps d'isquèmia i reperfusió,<sup>138</sup> i que per altra banda la trombopènia en els pacients trasplantats és secundària a l'atrapament per part de l'empelt com a conseqüència de la lesió endotelial.<sup>139</sup> Això explicaria la relació entre les necessitats de plaquetes i la disfunció postoperatòria.

#### 2.5.1.4. Altres factors pronòstics

En els primers estudis on s'anализava la presència d'anticossos anti-HLA del donant en el receptor, cosa que s'anomena "*crossmatch* citotòxic", quan aquest era positiu la supervivència de l'empelt i del pacient al cap d'un any era més baixa,<sup>140</sup> les necessitats transfusionals més altes <sup>140,141</sup> i la funció hepàtica tardava més a normalitzar-se.<sup>141</sup> En treballs posteriors <sup>37,89</sup> aquesta relació no es confirma: els trasplantaments entre pacients amb *crossmatch* positiu no tenen pitjor pronòstic a llarg termini, malgrat que durant els primers mesos sí que sembla que tinguin una pitjor evolució.<sup>37</sup> Això s'explica per l'administració de dosis més altes de corticosteroides i tacròlimus, de vegades juntament amb prostaglandines E1, als receptors de fetges amb citotoxicitat positiva.<sup>37,142</sup>

La incompatibilitat de grup sanguini entre donant i receptor és un factor de risc reconegut tant per la disfunció precoç <sup>76</sup> com per la pèrdua de l'empelt.<sup>130</sup>

L'experiència dels diversos equips que realitzen trasplantaments en els diferents hospitals, mesurada pel nombre de procediments que duen a terme en un any, també és un factor a tenir en compte, ja que en un treball recent es demostra que la mortalitat anual dels grups que realitzen menys de 20 trasplantaments a l'any és significativament més alta que la dels grups amb més experiència.<sup>143</sup>

Recentment, s'ha descrit la importància de la infecció pel citomegalovirus (CMV) en el receptor i en el donant pretrasplantament en el pronòstic posterior.<sup>35,39,144,145</sup> Els pacients amb serologia CMV negativa tenen un risc més elevat de patir una malaltia per aquest virus després del trasplantament.<sup>145</sup> Quan s'estudia en profunditat la relació entre

l'estat serològic del receptor i del donant i l'evolució posterior del trasplantament, es demostra que quan el donant és positiu pel CMV el pacient té més risc de patir bacterièmia,<sup>35,144</sup> malaltia per CMV <sup>144</sup> i infecció invasiva per fongs <sup>144</sup> i, com a conseqüència, té pitjor supervivència al cap de l'any <sup>35,144</sup> i a llarg termini,<sup>39</sup> i aquestes diferències són més marcades si el CMV del receptor és negatiu.

## 2.5.2. Complicacions del trasplantament hepàtic <sup>16,146,147</sup>

### 2.5.2.1. Complicacions postoperatories immediates

Els problemes postoperatoris immediats són: el no-funcionament primari de l'empelt, l'hemorràgia i la insuficiència renal.

El no-funcionament primari de l'empelt es defineix com un funcionament deficient de l'empelt que porta com a conseqüència la mort o el retrasplantament en les dues setmanes següents a la intervenció i succeeix en el 3 % dels casos. La causa exacta és difícil d'identificar, però pot ser una o la combinació de les següents: factors preexistents en el donant, mala preservació de l'empelt o lesió durant la reperfusió en el moment de la intervenció. El pacient desenvolupa acidosi progressiva, insuficiència renal i pèrdua hepàtica aguda. Molt pocs pacients sobreviuen i l'única opció viable és el retrasplantament.

Com a conseqüència de la dificultat de l'hepatectomia en pacients amb hipertensió portal i coagulopatia, el sagnat postoperatori pot ser una complicació que, si no es controla amb mesures conservadores com les transfusions, obliga a la reintervenció, en

La qual freqüentment no es troba cap punt sagnant, però la simple retirada de coàguls ja serveix per aturar la fibrinolisi i controlar el sagnat.

La disfunció renal és freqüent en el postoperatori i es caracteritza per un període d'oligúria i augment de la creatinina que sol respondre a la correcció de la hipovolèmia o a l'ús d'inotrops.

#### 2.5.2.2. Complicacions mèdiques postoperatòries

Les complicacions més serioses que tenen lloc en els dies i setmanes després del trasplantament hepàtic són: el rebuig, la infecció i la isquèmia de l'empelt.

El rebuig agut es produeix en el 80 % dels empelts i comporta el deteriorament de la funció hepàtica. Es defineix com a rebuig agut cel·lular a la inflamació de l'empelt produïda per la disparitat genètica entre el donant i el receptor, i afecta principalment els conductes biliars interlobel·lars i l'endoteli vascular.<sup>148</sup> Normalment es produeix entre els dies 5 i 30 després de la intervenció i, si es tracta aviat, normalment no té impacte sobre la supervivència de l'empelt i del pacient. En canvi, el rebuig agut tardà s'associa amb la pèrdua de l'empelt en el 50 % dels casos. Els símptomes clínics estan normalment absents en el rebuig precoç i lleu; en canvi, en el tardà i sever pot haver-hi hepatomegàlia dolorosa. Els tests de funció hepàtica s'alteren però no de manera específica i sol haver-hi leucocitosi i eosinofília. El tractament són els corticosteroides en bols que resolen el 70-80 % dels episodis i en cas de no-resposta s'indica una segona dosi o estan indicats els anticossos antilimfocítics (OKT3).

El rebuig crònic és poc freqüent en els primers 60 dies posttrasplantament; normalment és irreversible i es defineix per dos fets histològics: la vasculopatia obliterant i la pèrdua de conductes biliars. Es creu que hi ha múltiples factors involucrats en la patogènesi. Normalment té lloc després d'un episodi de rebuig agut que no s'ha resolt o de múltiples episodis de rebuig agut. El rebuig crònic sol desembocar en el retrasplantament.

La infecció és una causa major de morbi-mortalitat en el posttrasplantament. En una sèrie de 40 pacients trasplantats, el 75 % de les morts esdevenien en els 60 primers dies posttrasplantament,<sup>149</sup> i les complicacions infeccioses eren la causa més freqüent de mort. El 90 % de les morts per infecció tenien lloc durant els 60 primers dies després de la intervenció; el 79 % d'aquestes morts eren per infeccions bacterianes. Hi ha una interrelació complexa entre el sistema immunitari i els agents infecciosos. Per exemple, la sèpsia bacteriana és un factor de risc per a la infecció fúngica, mentre que el citomegalovirus no solament exerceix un efecte immunomodulador sinó que també és un factor de risc per a altres infeccions.

La infecció bacteriana és la causa més important de mort després del trasplantament hepàtic en algunes sèries; el risc global d'infecció és del 6-60 %.<sup>88,150,151</sup> Aquesta variació tan gran és deguda a diversos factors com ara la duració del seguiment, la immunosupressió i la definició d'infecció. Anàlisis multivariades suggereixen que hi ha diversos factors de risc per a la sèpsia bacteriana, com són la concentració sèrica de bilirubina abans de la intervenció,<sup>149</sup> un període peroperatori perllongat <sup>152</sup> i factors postoperatoris com el rebuig agut <sup>151</sup> i el requeriment d'immunosupressió addicional.<sup>153</sup>

Tot això fa que s'administrin antibiòtics de manera profilàctica i que fins i tot es plantegi la descontaminació intestinal selectiva abans de la intervenció.<sup>154</sup>

La incidència d'infecció fúngica és del 3-31 % <sup>151,155</sup> i té un impacte significatiu en la morbi-mortalitat postoperatòria. Les cànides són els fongs més freqüentment involucrats. Les anàlisis multivariades també suggereixen una sèrie de factors que determinen la probabilitat d'infecció.<sup>155,156</sup> En primer lloc, la gravetat i complexitat de l'estat clínic del candidat abans del trasplantament; en segon lloc, la prolongació del període peroperatori, i finalment una sèrie de factors posttrasplantament com ara la necessitat de retrasplantament, la infecció bacteriana, la infecció per CMV i les altes dosis d'immunosupressors.

La infecció vírica més important després del trasplantament hepàtic és la infecció per CMV, que normalment es produeix en els primers tres mesos i que es caracteritza per la tríada clàssica de febre, leucopènia i trombocitopènia, però que també es pot presentar en forma d'hepatitis, pneumonitis o d'infecció del tracte gastrointestinal. L'estat serològic respectiu del donant i del receptor és el factor més important a l'hora de predir el risc d'infecció: el receptors sero-negatius tenen el risc més alt.<sup>144</sup> La infecció pot ser transmesa per l'empelt (que és el més freqüent), les transfusions o pot ser com a conseqüència de la reactivació d'una infecció prèvia o sobreinfecció per una variant de CMV. La profilaxi amb immunoglobulina o amb ganciclovir ha demostrat ser eficaç en els pacients d'alt risc.<sup>157,158</sup>

La isquèmia de l'empelt secundària a la trombosi de l'artèria hepàtica és una complicació molt seriosa amb una incidència aproximada del 10 %.<sup>159</sup> Normalment es produeix en el primer mes després de la intervenció i provoca la necrosi de l'empelt, la formació d'abscessos intrahepàtics i l'infart dels conductes biliars, que provoca fístules. Se sol manifestar amb un augment important dels enzims hepàtics, es pot diagnosticar per ecografia-doppler i és confirmada per arteriografia. La trombosi precoç és una indicació per al retrasplantament urgent, mentre que els pacients amb trombosi tardana poden sobreviure amb una funció hepàtica satisfactòria. Hi ha casos de bona resposta a la trombectomia o al tractament trombolític.

En el posttrasplantament immediat hi ha un risc augmentat de trombosi en els pacients amb elevació de l'hematòcrit i per tant s'aconsella mantenir-lo en xifres inferiors al 35 %.<sup>160</sup> La trombosi de l'artèria hepàtica s'ha de sospitar quan hi ha evidència de complicacions biliars o sèpsia recurrent.

#### 2.5.2.3. Complicacions quirúrgiques postoperatòries

Les complicacions vasculars, a part de la trombosi de l'artèria hepàtica i la isquèmia de l'empelt, són l'estenosi de l'artèria hepàtica, que pot manifestar-se com una alteració inexplicable de les proves hepàtiques i que pot tractar-se mitjançant angioplàstia o bé resecció de l'estenosi, i la trombosi de la vena porta, que es produeix en el 2-3 % dels receptors i es manifesta amb signes d'hipertensió portal.

Les complicacions biliars són les complicacions tardanes més freqüents del trasplantament hepàtic amb una incidència del 15-20 %. Hi ha tres factors implicats en la seva patogènesi: el compromís de la vascularització de la via biliar ja sigui per isquèmia parcial o trombosi de l'artèria hepàtica, que comporta la necrosi del conducte biliar; la composició de la bilis, que s'altera després del trasplantament amb una predisposició a la supersaturació de colesterol i a la formació de litiasi, i la denervació del fetge, que pot inhibir o alterar la composició de la bilis. Les complicacions que es produeixen són: fistules biliars, estenosi, formació de fang i litiasi, colangitis, colèstasi i el desenvolupament de mucocèle i, rarament, fistules coledocovenoses.

Les fistules biliars normalment es produeixen per necrosi isquèmica a l'anastomosi i es manifesten en forma de peritonitis biliar o col·lecció. Poden curar-se espontàniament, però normalment provoquen una estenosi de l'anatomosi.

Les estenosis de la via biliar es classifiquen en anastomòtiques (que són la majoria) i no anastomòtiques. Les no anastomòtiques poden ser causades per un temps d'isquèmia freda massa perllongat, per trombosi de les branques intrahepàtiques de l'artèria hepàtica i s'associen amb la incompatibilitat de grup sanguini.

La colèstasi secundària al dipòsit de fang és la complicació biliar tardana més freqüent. Els factors predisponents són el rebuig crònic, la isquèmia i la denervació de la via biliar.

#### 2.5.2.4. Recidiva de la malaltia primària



La recidiva de la malaltia després del trasplantament hepàtic és un problema important a llarg termini per al receptor en determinades indicacions i pot afectar-ne la funció de l'empelt i la supervivència.

La reinfecció de l'empelt pel virus de l'hepatitis C és pràcticament universal en els receptors portadors d'aquest virus, el 90 % dels pacients tenen persistència de l'ARN del virus després de trasplantament. Els nivells d'ARN augmenten a partir del tercer dia i al cap d'un mes són més alts que els nivells pretrasplantament. La prevalença de la infecció en els pacients trasplantats per hepatitis C és la següent: al cap de 4 mesos el 75 % dels receptors han patit hepatitis aguda; al cap de 2 i 4 anys el 50 i 70 %, respectivament, pateixen hepatitis crònica, i la prevalença de cirrosi hepàtica és del 8-10 % al cap de 5 anys. Malgrat que hi ha estudis que suggereixen que la supervivència a partir dels 5 anys no és inferior a la dels pacients amb altres indicacions, hi ha dades que afirmen que la supervivència de l'empelt és inferior a llarg termini.<sup>56</sup> Com ja s'ha esmentat (vegeu apartat 2.5.1.1.), els factors de risc per a la recidiva són els nivells elevats de virèmia, el genotip 1b i els episodis de rebuig amb l'augment consegüent de la immunosupressió.<sup>57-60</sup> El tractament amb interferó i ribavirina probablement redueix els nivells d'ARN i minimitza el dany hepatocel·lular.<sup>161</sup>

Com ja s'ha dit (vegeu apartat 2.5.1.1.), el trasplantament en fase replicativa del virus de l'hepatitis B està contraindicat perquè la reinfecció de l'empelt és segura i amb molt mala evolució. Per evitar la reactivació de la replicació del virus després del trasplantament hepàtic s'administren gammaglobulina específica i fàrmacs antivírics com la lamivudina sols o en combinació.<sup>65</sup>

Els estudis de seguiment suggereixen que la recidiva de la cirrosi biliar primària afecta aproximadament el 20 % dels pacients al cap de 10 anys del trasplantament hepàtic, però no sol comportar complicacions i la majoria estan asimptomàtics.<sup>162</sup> Els anticossos antimitocondrials persisteixen positius en el 72-100 % dels pacients trasplantats per cirrosi biliar primària, però això no indica que la malaltia hagi de ser recurrent. El diagnòstic histològic de la recidiva, de vegades, és complicat ja que és difícil de distingir del rebuig crònic i de la infecció crònica pel virus de l'hepatitis C; la destrucció granulomatosa dels conductes biliars es considera patognomònica.<sup>163</sup> El tipus d'immunosupressió pot influir en la recidiva ja que s'ha suggerit que la ciclosporina pot ser més efectiva a evitar-la que el tacròlimus.<sup>164</sup>

És difícil distingir entre la recidiva de la colangitis esclerosant primària i el debut d'una colangitis esclerosant secundària. Diversos estudis suggereixen que la colangitis esclerosant primària pot presentar recurrència fins a un 20 % dels casos, però sense que això tingui cap influència en la supervivència de l'empelt ni del pacient.<sup>165</sup>

El pronòstic de l'hepatitis crònica autoimmunitària després del trasplantament és bo en tots els grups d'edat, però la malaltia pot recidivar en un nombre significatiu de pacients, cosa que comporta el dany de l'empelt. Això s'ha relacionat amb règims de baixa immunosupressió, principalment quan se suspèn l'azatioprina.<sup>166</sup>

Malgrat que el 15 % dels pacients trasplantats per cirrosi alcohòlica consum alcohol en més o menys quantitat després del trasplantament, la dependència alcohòlica i la recidiva de la malaltia alcohòlica hepàtica és infreqüent.<sup>167</sup>

*PART TEÒRICA. Trasplantament hepàtic*

El risc de recidiva del carcinoma hepatocel·lular després de trasplantament hepàtic és baix si es compleixen de manera estricta els criteris de selecció pretrasplantament.<sup>17,24</sup>



## II. PART EXPERIMENTAL



## 1. Justificació i hipòtesis

Actualment, el trasplantament hepàtic és una terapèutica eficaç i consolidada en el tractament de les malalties hepàtiques avançades. Malgrat això, el gran nombre de pacients amb indicació de trasplantament i l'escassetat de donants fa que les llistes d'espera es perllonguin i que augmenti la morbiditat i la mortalitat durant aquest període. A més, malgrat els avenços en la tècnica quirúrgica i anestèsica, la introducció de nous fàrmacs immunosupressors, l'experiència acumulada en el maneig postoperatori i la millora en la selecció del receptor i el donant, les taxes de pèrdua de l'empelt segueixen sent del 30 i 45 % a l'any i cinc anys de seguiment respectivament en molts centres.<sup>1</sup> Per altra banda, és sabut que el pronòstic després del trasplantament depèn en part de factors previs a la intervenció que condicionen les complicacions i l'evolució posterior.

La majoria dels estudis existents de factors pronòstics són retrospectius, inclouen grups de pacients poc homogenis amb hepatopaties agudes i cròniques, mesuren molt diversos resultats finals, no tenen en compte factors del donant i no inclouen variables que estudien en detall alguns factors fonamentals a tenir en compte en pacients candidats a cirurgia com ara l'estat nutricional, la funció de síntesi hepatocel·lular o infeccions prèvies del receptor i del donant com ara la infecció pel CMV que es poden reactivar posteriorment amb la immunosupressió.

Per tant, es plantegen les hipòtesis següents:

1. L'estudi prospectiu, en un grup nombrós i homogeni de pacients, incloent-hi variables que analitzin en detall el receptor i el donant, ens ha de permetre conèixer millor quins són els factors preoperatoris que es relacionen de manera significativa amb la supervivència posttrasplantament hepàtic.
2. Conèixer aquests factors ha d'ajudar a fer una millor selecció dels candidats i dels donants i a saber quin és el moment òptim per indicar el trasplantament hepàtic en un pacient amb hepatopatia en fase terminal i, d'aquesta manera, millorar la supervivència.



## 2. Objectius

Els objectius de la present tesi doctoral són:

1. Estudiar de manera prospectiva la influència de les variables preoperatòries del receptor i del donant, incloent-hi l'avaluació detallada de l'estat nutricional i de la funció hepatocel·lular i tenint en compte l'estat de la infecció pel CMV, en la supervivència de l'empelt en una cohort de pacients amb cirrosi hepàtica.
2. Analitzar quina correlació hi ha entre les variables pretrasplantament amb valor pronòstic i les complicacions postoperatòries que poden condicionar la supervivència de l'empelt.



### 3. Pacients i mètode

#### 3.1. Pacients: criteris d'inclusió i contraindicacions

Des del febrer de 1994 fins al juny de 1997 es van incloure, de manera prospectiva, 122 pacients amb cirrosi hepàtica sotmesos a trasplantament hepàtic a la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.

Les característiques dels candidats abans del trasplantament hepàtic es mostren a la *taula 3*.

La cirrosi hepàtica va ser diagnosticada per biòpsia hepàtica o per criteris clínico-biològics quan la biòpsia no era possible.

El carcinoma hepatocel·lular es va detectar mitjançant tècniques d'imatge i es va confirmar per punció amb agulla fina i estudi citològic i/o per augment de les xifres d' $\alpha$ -fetoproteïna. L'estadificació del tumor es va establir per ecografia abdominal, angiografia amb lipiodol quan no estava contraindicada i tomografia axial computada després de l'administració de lipiodol.<sup>168</sup> Les metàstasis extra-abdominals eren descartades mitjançant radiografia de tòrax, tomografia axial computada de l'encèfal i gammagrafia òssia.

Taula 3. Característiques del 122 pacients abans del trasplantament hepàtic.

Característica	Valor
Edat (mitjana $\pm$ DE) (rang) (anys)	54,2 $\pm$ 9,8 (23-71)
Sexe (Homes/Dones )	72/50
Etiologia de la cirrosi hepatica (nre., %)	
Posthepatítica (virus B/C)	46 (4/42) (37,2 %)
Alcohòlica	43 (35,2 %)
Mixta (alcohol i virus C)	21 (17,2 %)
Colestàtica	9 (7,4 %)
Autoimmunitària	1 (0,8 %)
Criptogenètica	2 (1,6 %)
Carcinoma hepatocel·lular (nre., %)	28 (23 %)
Classificació Child-Pugh (A/B/C) (nre.)	24/61/37
Descompensacions prèvies (nre.,%)	
Ascites	90 (73,8 %)
Encefalopatia	32 (26,2 %)
Hemorràgia per varices	28 (22,9 %)
Peritonitis bacteriana espontània	24 (19,7 %)

Els criteris per indicar el trasplantament hepàtic en els pacients amb cirrosi hepàtica van ser els especificats a la *taula 4*.

Taula 4. Criteris d'inclusió en llista de trasplantament hepàtic.

Pacients amb cirrosi no colestatàtica
Ascites en pacients amb alteració molt greu de la funció hepàtica segons la classificació de Child-Pugh C <sup>169</sup>
Ascites o hidrotòrax refractaris al tractament
Haver patit una bacterièmia, peritonitis o un empiema bacterià espontani
Encefalopatia hepàtica recidivant o crònica
Haver patit hemorràgia digestiva per varices esofago-gàstriques en pacients amb alteració greu de la funció hepàtica (classificació de Child-Pugh B o C)
Pacients amb cirrosi colestatàtica
Pronòstic de supervivència segons els models específics per la cirrosi biliar primària <sup>2</sup> i la colangitis esclerosant <sup>3</sup> inferior a la supervivència esperada després del trasplantament en el nostre centre
Pacients amb cirrosi i carcinoma hepatocel·lular
Menys de quatre tumors hepàtics i que cap d'ells fos major de 5 cm, sense evidència preoperatòria d'invasió vascular macroscòpica i sense metàstasi a distància

Van ser exclosos els pacients trasplantats per altres causes que no patien cirrosi hepàtica: hepatitis fulminant i neoplàsies diferents al carcinoma hepatocel·lular i els que presentaven alguna contraindicació (*taula 5*).

Taula 5. Contraindicacions per al trasplantament hepàtic.

Contraindicacions absolutes
Malaltia neoplàstica avançada o disseminada
Infecció extrahepàtica activa no controlada
Drogoaddicció activa
Disfunció greu d'un altre òrgan que no sigui tributari de tractament curatiu
Infecció pel virus de l'hepatitis B en fase replicativa
Impossibilitat de seguir el tractament i els controls posttrasplantament
Contraindicacions relatives
Edat biològica avançada (més de 65 anys)
Malalties que afectin altres òrgans: cardiopatia, pneumopatia crònica, diabetis complicada, trastorn neuropsiquiàtric, insuficiència renal
Infecció pel virus de la immunodeficiència humana
Trombosi portal i de les venes mesentèriques
Antecedent de cirurgia major a l'hemiabdomen superior que pugui dificultar la tècnica quirúrgica
Obesitat o malnutrició greus

El trasplantament hepàtic es va practicar mitjançant la tècnica quirúrgica estàndard i la preservació de la vena cava <sup>170</sup> en la majoria dels pacients; només en cinc es va practicar la tècnica clàssica amb exèresi de la vena cava.

El tractament immunosupressor va consistir en un tractament seqüencial començant amb timoglobulina, 2 mg/kg de pes durant 5 dies, metilprednisolona, 1 g abans de la revascularització de l'empelt i prednisona 0,5 mg/kg durant 2 setmanes, que gradualment es disminuïa fins a 0,15 mg/kg i es retirava després de 3-6 mesos si era possible; ciclosporina A per mantenir nivells sèrics de 200 ng/mL durant les 3 primeres setmanes i posteriorment de 100 ng/mL o tacròlimus 0,1 mg/kg per mantenir nivells sèrics entre 10 i 20 ng/mL; i azatioprina, 50 mg/dia.<sup>171</sup>

Els episodis de rebuig es van tractar amb metilprednisolona 1 g/dia, per via endovenosa, durant 3 dies. El rebuig resistent al tractament amb esteroides va ser tractat amb anticossos monoclonals tipus OKT3 o amb tacròlimus.

Els pacients portadors de l'antigen de superfície del virus de l'hepatitis B van rebre tractament amb immunoglobulina específica.<sup>62</sup>

Cap pacient va rebre tractament profilàctic de la infecció pel CMV.

### 3.2. Variables analitzades

L'estudi s'iniciava en el moment en què els pacients eren inclosos en llista d'espera. Les variables eren reavaluades cada tres mesos mentre el pacient romania en llista d'espera o sempre que apareixia una complicació de l'hepatopatia.

### 3.2.1. Variables del receptor

Demogràfiques: sexe i edat.

Etiologia de la cirrosi: es va valorar si el pacient patia una cirrosi colestàtica (cirrosi biliar primària o colangitis esclerosant primària) o no colestàtica. Els criteris diagnòstics de les diferents etiologies eren els següents:

Alcohòlica: consum diari d'alcohol > 80 g/dia en homes i > 60 g/dia en dones durant més de 10 anys.

Virus C de l'hepatitis: serologia anti VHC positiva.

Virus B de l'hepatitis: antigen de superfície del VHB positiu.

Autoimmunitària: anticossos no-organoespecífics positius i compliment dels criteris diagnòstics.<sup>172</sup>

Cirrosi biliar primària: anticossos antimitocondrials positius (> 1/40) i biòpsia hepàtica compatible.

Colangitis esclerosant: malaltia colestàtica amb anticossos antimitocondrials negatius i colangiografia i/o biòpsia hepàtica compatible.



Mixta: pacients amb criteris d'etiologia alcohòlica i serologia dels virus B o C de l'hepatitis positiva.

Criptogenètica: quan no es troba cap etiologia.

Presència d'un CHC, ja fos conegut abans de la intervenció o fos una troballa en l'estudi anatomo-patològic del fetge després del trasplantament.

Complicacions prèvies de la cirrosi: ascites, encefalopatia hepàtica, hemorràgia digestiva per varices esofago-gàstriques, peritonitis bacteriana espontània.

Antecedent de cirurgia abdominal (excepte apendicectomia i herniorràfies).

Dades analítiques: hemoglobina, leucòcits, plaquetes, ALT, GGT, bilirubina, temps de protrombina, creatinina, sodi en el plasma i l'orina, proteïnes en l'ascites.

Serologia CMV: determinació d'IgG per ELISA.

Valoració de l'estat nutricional:

Variables antropomètriques:

Plec cutani del tríceps (PCT) com a mesura representant del compartiment gras: un mateix investigador, mitjançant un lipocalibrador estàndard tipus Holtain (Crosswell, Crymuch, UK), va mesurar el plec cutani a nivell del punt mig entre l'olècranon i

l'acròmion del braç no dominant en repòs en tres ocasions consecutives, i va obtenir un valor en mil·límetres que era el resultat de la mitjana aritmètica dels tres valors mesurats.

Perímetre muscular del braç (PMB) com a mesura estimativa del compartiment muscular: un mateix investigador va mesurar en tres ocasions amb una cinta mètrica el perímetre del braç no dominant (PB) en repòs a nivell del punt mig entre l'olècranon i l'acròmion clavicular; a la mitjana aritmètica d'aquests valors, se li resta el resultat de multiplicar  $\pi$  pel PCT en centímetres.

$$\text{PMB (cm)} = \text{PB (cm)} - \pi \text{ PCT (cm)}$$

Els resultats del PCT i del PMB s'expressen com a percentatge de la mediana (50 percentil) dels diferents valors per a la mateixa edat i sexe en la població general en la mateixa àrea d'influència.<sup>173</sup>

Albúmina sèrica com a mesura indicativa de la proteïna visceral: expressada com a percentatge de la mitjana de l'interval de normalitat en el nostre laboratori (normal = 35-50 g/L).

Valoració de la funció hepàtica:

Classificació de Child-Pugh <sup>169</sup> (taula 6).

Test de l'alè d'aminopirina:<sup>174</sup> es van administrar per via oral 2 µCi de <sup>14</sup>C-aminopirina i es va medir el <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> espirat dues hores després. S'utilitzà un comptador de centelleig líquid LKB Rackbeta.

Test del MEGX:<sup>175</sup> es van mesurar els nivells de MEGX (monoetilglicinxylidide) en el plasma abans i 30 minuts després de l'administració EV d'1 mg/kg de lidocaïna en bols durant 2 minuts. El MEGX es determinà per immunofluorescència amb llum polaritzada mitjançant un analitzador TDx (Lab. Abbott, Chicago IL).

Taula 6. Classificació de Child-Pugh.

Variable	Punts		
	1	2	3
Albúmina (g/L)	> 35	30 - 35	< 30
Bilirubina (mg/dL)	< 2	2 - 3	> 3
Temps protrombina (%)	> 50	30 - 50	< 30
Ascites	No	Fàcil control	Difícil control
Encefalopatia (grau)	0	I - II	III - IV

Grup A: 5-6 punts. Grup B: 7-9 punts. Grup C: 10-15 punts.

Valoració de l'estat hemodinàmic:

Frequència cardíaca.

Pressió arterial mitjana: pressió diastòlica + 1/3 (pressió sistòlica - pressió diastòlica).

Índex cardíac: mesurat per termodilució mitjançant un catèter de Swan-Ganz.

Resistències vasculars perifèriques sistèmiques:  $80 \times (\text{pressió arterial mitja} - \text{pressió aurícula dreta}) / \text{cabal cardíac}$ .

Els pacients que rebien tractament amb fàrmacs vasoactius van ser exclosos de l'estudi hemodinàmic.

Valoració de l'estat funcional del pacient en el moment del trasplantament segons l'escala UNOS:<sup>94</sup>

UNOS 1: pacient estable a casa; UNOS 2: pacient a casa, però que requereix suport mèdic; UNOS 3: pacient inestable, que requereix hospitalització contínua; UNOS 4: pacient que requereix mesures de suport vital (ingressat a la unitat de cures intensives).

Per a l'anàlisi els pacients classificats com a UNOS 2 i 3 es van agrupar en un sol grup ja que només hi havia 10 pacients classificats com a UNOS 3 i d'aquesta manera es van fer dos grups: el dels pacients amb qualitat de vida pràcticament normal (UNOS 1) i el dels que requerien ingressos repetits o continuats (UNOS 2 i 3).

### 3.2.2. Variables de donant

Demogràfiques: edat, sexe.

Causes d'èxitus: es va valorar si l'èxitus del donant va ser per accident vascular cerebral o per altres causes (traumatisme cranio-encefàlic, anòxia, etc.).

Necessitat de vassopressors durant l'estada a la unitat de cures intensives: es va considerar que el donant va rebre vasopressors com a mesura de suport vital si va ser tractat amb dosis superiors a 10 µg/kg/min de dopamina.

Haver patit hipotensió arterial: pressió arterial sistòlica inferior a 60 mmHg durant una hora.

Dades analítiques: temps de protrombina, ALT, creatinina i sodi.

Serologia CMV: determinació d'IgG per ELISA.

Temps d'estada a la unitat de cures intensives.

### 3.2.3. Altres variables

Són variables que depenen de la relació entre factors del receptor i del donant.

Compatibilitat ABO entre el donant i el receptor, valorant si eren idèntics o compatibles.

*Crossmatch* de la serologia pel CMV entre receptor i donant.

### 3.3. Seguiment posttrasplantament

#### 3.3.1. Mesura del resultat final

El seguiment dels pacients es va fer des del trasplantament hepàtic fins a la pèrdua de l'empelt definida com el retrasplantament o la mort del pacient. El seguiment va finalitzar el desembre de 1998.

Es va escollir com a resultat final la pèrdua de l'empelt enlloc de la mort del pacient perquè els factors preoperatoris canvien després d'un retrasplantament i per tant la influència d'aquests factors, sobretot els del donant, no es perllonga més enllà. Per altra banda, hi ha complicacions que provoquen el retrasplantament hepàtic, com el rebuig o la recidiva de l'hepatitis, que depenen de factors preoperatoris i que, per tant, no serien tingudes en compte si el resultat final no inclogués el retrasplantament.

Durant el seguiment es van registrar les complicacions que va comportar la pèrdua de l'empelt i el temps de supervivència d'aquest.

#### 3.3.2. Complicacions posttrasplantament

Es van analitzar les complicacions posttrasplantament més freqüents i la seva possible correlació amb les variables amb valor predictiu per a la supervivència.

Les complicacions analitzades van ser:

Infeccioses: les infeccions bacterianes a excepció de les infeccions de la ferida, d'orina i la sèpsia per catèter; la malaltia per CMV ja fos sistèmica o focal (no inclou la virèmia asimptomàtica) i la infecció fúngica invasiva (no inclou la candidiasi cutània ni el muguet oral).

El rebuig agut i el rebuig crònic.

La disfunció primària de l'empelt, que inclou:<sup>97</sup>

El funcionament deficient de l'empelt que es defineix com l'augment de l'AST per sobre de 1500 UI/mL i l'allargament del temps de protrombina a més de 20 segons durant la primera setmana després de la intervenció.

El no-funcionament primari de l'empelt que es defineix com la mort o el trasplantament durant les dues setmanes següents al trasplantament hepàtic en qualsevol pacient que pateix un funcionament deficient de l'empelt.

La isquèmia de l'empelt per trombosi de l'artèria hepàtica.

Les complicacions biliars: les fístules biliars, les estenosis, la formació de fang i litiasi, les colèstasis obstructives i les colangitis.

La recidiva de la infecció pel virus de l'hepatitis C.

### 3.4. Estudi estadístic

Les variables incloses es van analitzar per estudiar la seva relació amb la supervivència de l'empelt.

Les variables quantitatives es van expressar com la mitjana dels valors  $\pm$  la desviació estàndard (DE) i les variables qualitatives com a percentatges.

#### 3.4.1. Anàlisi univariada

Per estudiar el valor pronòstic de cada variable es va utilitzar el test de *log-rank* de l'anàlisi de supervivència de Kaplan-Meier per a les variables qualitatives, i l'anàlisi de regressió de Cox per a les variables contínues.

#### 3.4.2. Anàlisi multivarida

Les variables que a l'anàlisi univariada van demostrar tenir associació estadística ( $P < 0,05$ ) amb la supervivència de l'empelt, van ser incloses a l'anàlisi multivarida de regressió de Cox per identificar aquelles que tenien un valor pronòstic independent. Això es va fer utilitzant el mètode de pas a pas endavant per a la selecció de les variables.

L'anàlisi es va dur a terme durant tot el període de seguiment (59 mesos) i els primers 18 mesos, i es van censurar, en aquest cas, tots els seguiments superiors als 18 mesos. Això es va fer perquè és d'esperar que les variables pretrasplantament prediguin el pronòstic durant un temps limitat després de la intervenció.



De tota manera, com que els resultats de les dues anàlisis van ser similars s'ha preferit presentar únicament els que corresponen a tot el període de seguiment.

Tots els càlculs estadístics es van dur a terme mitjançant el programa informàtic SPSS 8.0 per a Windows (SPSS Inc., Chicago. Illinois).

### 3.4.3. Anàlisi de la correlació de les variables significatives amb les complicacions posttrasplantament

Per analitzar de manera completa l'efecte de les variables amb significació pronòstica sobre la supervivència de l'empelt, es va estudiar la correlació entre aquestes variables i les complicacions postoperatòries més freqüents ja esmentades a l'apartat 3.3.2. Per això, es va aplicar el test de *log-rank* de l'anàlisi de supervivència de Kaplan-Meier.



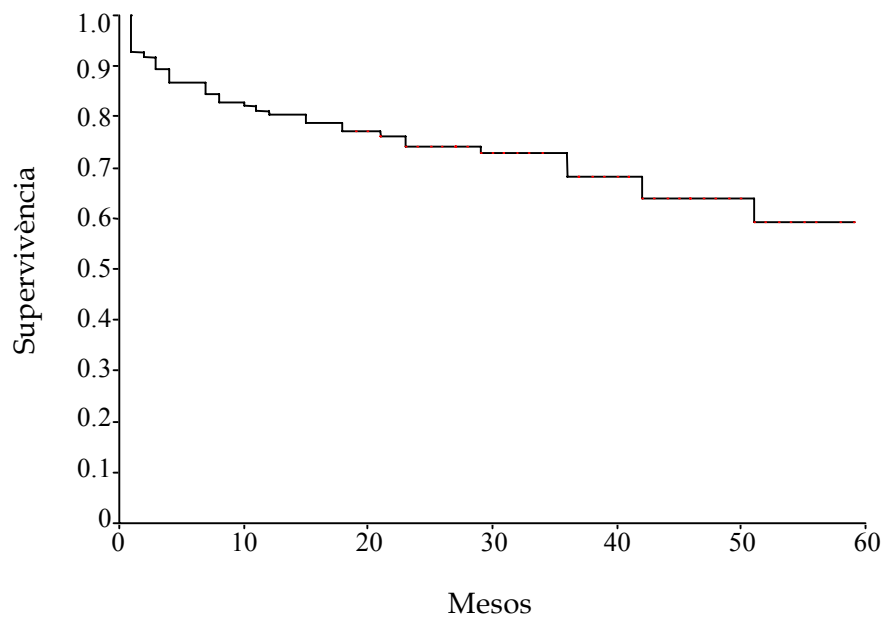
#### 4- Resultats

##### 4.1. Supervivència

El temps de seguiment va ser de 33 (19-59) mesos de mediana. Un pacient va ser censurat al cap de 33 mesos de seguiment perquè es va suïcidar. No hi va haver cap pacient perdut durant el seguiment.

La probabilitat de supervivència de l'empelt va ser del 77 % al cap de 18 mesos i del 59,4 % al cap de 59 mesos (*figura 1*) i la del pacient va ser del 85,3 % al cap de 18 mesos i del 71,8 % al cap de 59 mesos.

*Figura 1.* Probabilitat acumulada de supervivència de l'empelt. Corba de supervivència de Kaplan-Meier per als 122 pacients amb cirrosi hepàtica després de trasplantament hepàtic.



## 4.2. Causes de pèrdua de l'empelt.

Entre els 122 pacients estudiats hi va haver 38 (31,1 %) pèrdues de l'empelt durant el seguiment. En 22 casos (18 %) la pèrdua va ser per mort del pacient i en 16 (13,1 %) perquè es van produir complicacions que van comportar un mal funcionament de l'empelt que va requerir un retrasplantament hepàtic (*taules 7, 15 i 16*).

La causa més freqüent de retrasplantament va ser el rebuig, amb 5 casos, tots ells aguts i durant els primers 7 mesos, seguida, amb 3 casos cadascuna, per la disfunció primària de l'empelt i per la trombosi de l'artèria hepàtica (*taula 7 i 15*).

Respecte a les causes de mort, la més freqüent va ser la infecció, en concret la pneumònia, que va ser responsable de 5 de les 7 morts per infecció, quatre d'elles bacterianes i l'altra per *Pneumocistis carinii*; les altres dues infeccions van ser sèpsies bacterianes, una d'elles d'origen desconegut i l'altra d'origen biliar. La segona causa de mort, amb 4 casos cadascuna, van ser la recidiva de l'hepatitis C en forma de cirrosi i l'aparició d'altres neoplàsies no hepàtiques: dos càncers d'esòfag, un de pulmó i un d'ovari.

*Taula 7.* Causes de pèrdua de l'empelt durant el seguiment.

<b>Retrasplantament:</b>	16 (42,1 %)
Rebuig agut	5
Disfunció primària	3

Taula 7 (cont.). Causes de pèrdua de l'empelt durant el seguiment.

<b>Retrasplantament:</b>	16 (42,1 %)
Trombosi de l'artèria hepàtica	3
Cirrosi per recidiva del virus C	2
Complicacions biliars de tipus isquèmic	2
Trombosi portal	1
<b>Mort del pacient:</b>	22 (57,9 %)
Infecció	7
Cirrosi per recidiva del virus C	4
Rebuig	2
Recidiva de CHC	1
Càncer "de novo"	4
Accident vascular cerebral	2
Mort sobtada	1
Anòxia cerebral	1
<b>Total:</b>	38 (100 %)

## 4.3. Anàlisi univariada

## 4.3.1. Variables amb valor pronòstic

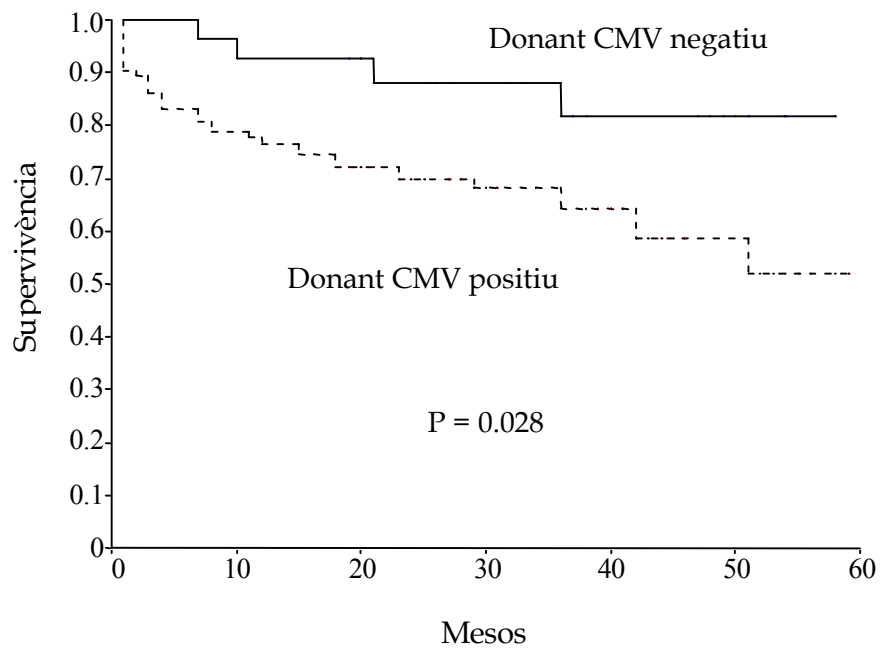
L'anàlisi univariada va mostrar un augment estadísticament significatiu en el risc relatiu de pèrdua de l'empelt associat amb l'estat serològic per CMV del donant i la qualitat de vida del receptor mesurada per l'escala UNOS abans del trasplantament (taula 8).

Taula 8. Variables amb valor pronòstic a l'anàlisi univariada.

Variable	Nombre de pacients	Probabilitat de pèrdua de l'empelt als 59 mesos (%)	P
Serologia CMV del donant			
Positiva	94	47,9	0,028
Negativa	28	18,1	
Classificació UNOS del receptor			
1	67	36	0,048
2-3	55	45,9	
4	-	-	

Hi va haver diferències significatives en la probabilitat de pèrdua de l'empelt entre els receptors de fetges provinents de donants amb serologia positiva pel CMV i dels provinents de donants amb serologia negativa, independentment de l'estat serològic del receptor ( $P = 0,028$ ) (figura 2). La probabilitat de pèrdua de l'empelt en funció de les serologies per CMV del donant i del receptor es detallen a la taula 9.

Figura 2. Probabilitat de supervivència acumulada de l'empelt en funció de la serologia CMV del donant.



Taula 9. Probabilitat de pèrdua de l'empelt als 59 mesos en funció de la serologia CMV del donant i del receptor d'acord amb les corbes de Kaplan-Meier.

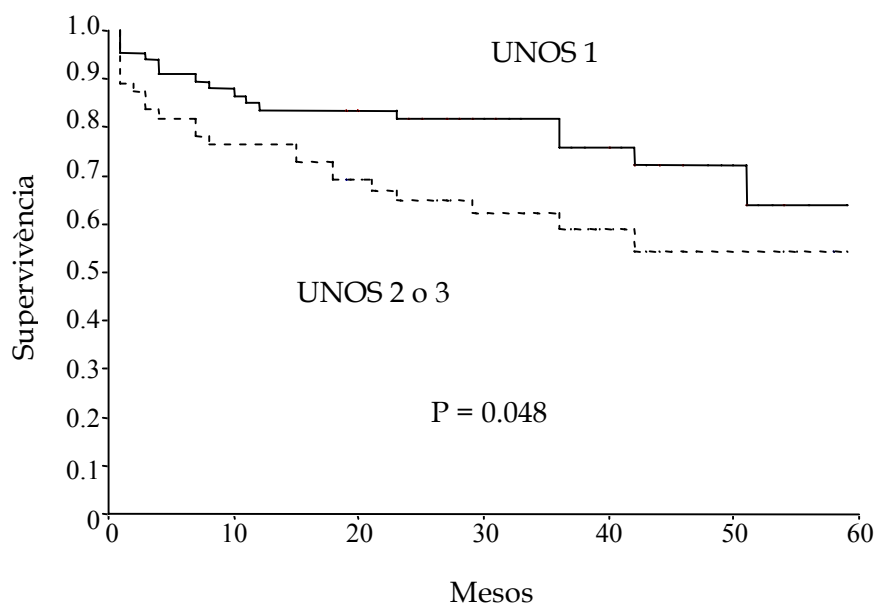
Serologia CMV del donant	Serologia CMV del receptor	Nombre de pacients (%)	Probabilitat de pèrdua de l'empelt (%)
Negativa	Negativa	2 (1,6 %)	0
Negativa	Positiva	26 (21,3 %)	19,3
Positiva	Negativa	4 (3,3 %)	25
Positiva	Positiva	90 (73,8 %)	50,6

Cap pacient pertanyia a la classificació 4 de l'escala UNOS perquè no hi va haver cap candidat que estigués ingressat a la unitat de cures intensives en el moment del trasplantament.

Els pacients amb millor qualitat de vida segons l'escala UNOS en el moment del trasplantament, és a dir, els classificats com a UNOS 1, van tenir una probabilitat de pèrdua de l'empelt estadísticament inferior que aquells amb pitjor qualitat de vida, és a dir els classificats com a UNOS 2 o 3 ( $P = 0,048$ ) (taula 8, figura 3).



Figura 3. Probabilitat de supervivència acumulada de l'empelt en funció de la classificació UNOS de la qualitat de vida del candidat.



La resta de variables no van assolir significació estadística en l'anàlisi univariada.

#### 4.3.2. Variables del receptor sense valor pronòstic

Les variables del receptor estudiades que no van assolir significació estadística en l'anàlisi univariada es mostren a la *taula 10*.

Taula 10. Variables del receptor sense valor pronòstic a l'anàlisi univariada (Nre = 122).

Variables*	Mitjana $\pm$ ED (rang) o Nre.	P
Sexe (Home/Dona)	72/50	0,30
Edat (Anys)	54,2 $\pm$ 9,8 (23-71)	0,19
Etiologia (Colestàtica/No Colestàtica)	9/113	0,87
Carcinoma hepatocel·lular (Sí/No)	28/94	0,95
Ascites prèvia (Sí/No)	90/32	0,60
Encefalopatia prèvia (Sí/No)	32/90	0,68
Hemorràgia per varices prèvia (Sí/No)	28/94	0,62
Peritonitis bact. espontània prèvia (Sí / No)	24/94	0,11
Cirurgia abdominal prèvia (Sí/No)	29/93	0,74
Hemoglobina (g/dL)	10,8 $\pm$ 1,9 (6,7-17)	0,08
Leucòcits (cèl./mm <sup>3</sup> )	4581 $\pm$ 1977 (1450-10600)	0,72
Plaquetes (cèl./mm <sup>3</sup> )	78232 $\pm$ 47559 (16700-300000)	0,24
ALT (UI/mL)	88,4 $\pm$ 98,8 (16-654)	0,46
GGT (UI/L)	84,3 $\pm$ 89,8 (12-471)	0,96
Bilirubina (mg/dL)	2,9 $\pm$ 3,4 (0,6-32)	0,97
Temps de protrombina (%)	68,3 $\pm$ 15,3 (31 - 105)	0,81
Creatinina (mg/dL)	0,9 $\pm$ 0,3 (0,4 - 1,7)	0,88

Taula 10.(cont). Variables del receptor sense valor pronòstic a l'anàlisi univariada

(Nre = 122).

Variables*	Mitjana $\pm$ ED (rang) o Nre.	P
Sodi plasma (mmol/L)	136 $\pm$ 4,7 (121-146)	0,13
Sodi orina (mmol/L) (n = 92)	37 $\pm$ 35 (2-153)	0,94
Proteïnes ascites (g/dL) (n = 84)	12,9 $\pm$ (2-32)	0,46
Serologia CMV (Positiva/Negativa)	116/6	0,46
Plec cutani del tríceps (%) (n = 74)	127,2 $\pm$ 80 (22-465)	0,75
Perímetre muscular del braç (%) (n = 74)	98,1 $\pm$ 13,5 (68,6-136,9)	0,31
Albúmina (g/dL)	30,9 $\pm$ 5,7 (17 - 47)	0,94
Classificació Child-Pugh (A/B/C)	24/61/37	0,60
Test MEGX (ng/mL) (n = 72)	25,9 $\pm$ 19,3 (3,3-84,8)	0,82
Test alè aminopirina (%) (n = 66)	1,56 $\pm$ 1,41 (0,008-6,07)	0,26
Freqüència cardíaca (bpm) (n = 91)	78 $\pm$ 11,8 (58-116)	0,66
Pressió arterial mitjana (mmHg) (n = 91)	78,3 $\pm$ 11,2 (54-110)	0,11
Índex cardíac (L/min/m <sup>2</sup> ) (n = 91)	4,69 $\pm$ 1,47 (1,42-9,7)	0,89
Resistència vascular sist. (dyn-s/cm <sup>5</sup> ) (n= 91)	549 $\pm$ 264 (150-1910)	0,30

\* Nombre de determinacions de cada variable en cas de no haver estat analitzada en tots els pacients.

## 4.3.3. Variables del donant sense valor pronòstic

Les variables del donat estudiades que no van assolir significació estadística en l'anàlisi univariada es detallen a la *taula 11*.

*Taula 11.* Variables del donant sense valor pronòstic a l'anàlisi univariada (Nre = 122).

Variables*	Mitjana ± ED (rang) o N	P
Sexe (Home/Dona)	80/42	0,30
Edat (Anys)	46,7 ± 19,2 (14-87)	0,12
Causa de mort (AVC/Altres)	59/63	0,07
Infusió de dopamina >10 µg/kg/min (Sí/No)	47/75	0,34
Hipotensió arterial (Sí/No)	21/101	0,87
ALT (UI/L)	64,7 ± 70,3 (10-540)	0,24
Temps de protrombina (%) (n = 111)	80,4 ± 13,9 (36-100)	0,44
Creatinina (mg/dL)	1,08 ± 0,77 (0,4-6)	0,19
Sodi (mmol/L)	148 ± 10,9 (123-166)	0,55
Temps d'estada a la UCI (hores)	72,2 ± 59 (12-312)	0,55

\* Nombre de determinacions de cada variable en cas de no haver estat analitzada en tots els pacients.

## 4.3.4. Altres variables sense valor pronòstic.

Les variables estudiades que depenen de factors del receptor i del donant i que no van assolir significació estadística en l'anàlisi univariada es mostren a la *taula 12*.

*Taula 12.* Altres variables sense valor pronòstic a l'anàlisi univarida (N= 122)

Variables	N	P
ABO "matching" (Idèntic/Compatible)	105/17	0,72
"Crossmatch" CMV: Donant (-) / Receptor (-)	2	0,15
Donant (-) / Receptor (+)	26	
Donant (+) / Receptor (-)	4	
Donant (+) / Receptor (+)	90	

## 4.4. Anàlisi multivariada

Quan l'estat serològic del donant per CMV i la classificació UNOS del receptor es van introduir en l'anàlisi multivariada, la positivitat de la serologia per CMV del donant va ser l'única variable independentment associada amb la supervivència de l'empelt (*taula 13*).

Taula 13. Anàlisi multivariada dels predictors independents de la supervivència de l'empelt.

Variable	$\beta$	Error estàndard	Wald $\chi^2$	P	Risk Ratio	95 % CI
Serologia CMV del donant	1,09	0,53	4,24	0,039	2,97	1,05 a 8,38

4.5. Anàlisi de la correlació de les variables significatives amb les complicacions posttrasplantament

No es va trobar cap correlació estadísticament significativa entre la serologia pel CMV del donant i les complicacions postoperatòries més freqüents (taula 14).

Taula 14. Probabilitat de patir complicacions als 59 mesos en funció de la serologia CMV del donant d'acord amb les corbes de Kaplan -Meier.

Variabes*	Nombre casos	Probabilitat si el donant és CMV positiu (%)	Probabilitat si el donant és CMV negatiu (%)	P
Infecció	58	80,4	55,6	0,38
Bacteriana	48	61	31,8	0,13
Malaltia per CMV	23	21,8	27	0,60
Fúngica invasiva	7	8,2	0	0,12

Taula 14 (cont.). Probabilitat de patir complicacions als 59 mesos en funció de la serologia CMV del donant d'acord amb les corbes de Kaplan -Meier.

Variables*	Nombre casos	Probabilitat si el donant és CMV positiu (%)	Probabilitat si el donant és CMV negatiu (%)	P
Rebuig agut	34	29,6	32,5	0,90
Rebuig crònic	6	17,2	0	0,15
Disfunció de l'empelt	20	16,1	17,8	0,83
Trombosi artèria hepàtica	12	12,4	7,8	0,50
Complicacions biliars	24	23,1	17,8	0,70
Recidiva hepatitis C	23	32,6	19,2	0,51

Les definicions de les complicacions es detallen a l'apartat 3.3.2. La disfunció de l'empelt inclou el funcionament deficient de l'empelt i el no funcionament primari de l'empelt.

#### 4.6. Anàlisi de la correlació de les variables significatives amb les causes de pèrdua de l'empelt

L'anàlisi estadística de la correlació de la serologia del CMV del donant amb les diferents causes de pèrdua de l'empelt no es va poder realitzar perquè les causes de

pèrdua eren diverses i, per tant, hi havia pocs casos de cadascuna. De les causes més freqüents, que van ser la infecció i el rebuig, hi havia 7 casos de cadascuna.

A les *taules 15 i 16* es detallen les causes de retrasplantament i de mort, el temps de supervivència dels empelts i les serologies pel CMV del donant i del receptor en cada cas.

*Taula 15.* Causes de retrasplantament dels 16 empelts, temps de supervivència i serologia CMV.

Causa de retrasplantament	Supervivència (mesos)	CMV D/R *
Rebuig	1	+/+
	1	+/+
	3	+/+
	4	+/+
	7	+/+
Disfunció primària	1	+/+
	1	+/+
	1	+/+
Trombosi de l'artèria hepàtica	1	+/+
	10	-/+
	21	-/+
Cirrosi per recidiva VHC	15	+/+
	42	+/+



Taula 15 (cont.). Causes de retrasplantament dels 16 empelts, temps de supervivència i serologia CMV.

Causa de retrasplantament	Supervivència (mesos)	CMV D/R *
Complicacions biliars de tipus isquèmic	7	+/+
	36	+/+
Trombosi portal	8	+/+

\* Serologia pel CMV: D = donant i R = receptor.

Taula 16. Causes de mort dels 22 pacients, temps de supervivència i serologia CMV.

Causa de mort	Supervivència (mesos)	CMV D/R *	
Infecció: Sèpsia per <i>Pseudomonas</i>	1	+/+	
	Pneumònia per <i>Acinetobacter</i>	1	+/+
	Pneumònia per <i>Acinetobacter</i>	2	+/+
	Sèpsia per <i>Enterococ</i> (biliar?)	3	+/+
Infecció	Pneumònia per <i>Pneumocistis</i>	4	+/+
	Pneumònia per <i>Estafilococ</i>	23	+/+
	Pneumònia polimicrobiana	51	+/+
Cirrosi per recidiva VHC	12	+/+	
	15	+/+	
	23	+/+	
	36	-/+	
Rebuig	4	+/+	
	36	+/+	

Taula 16 (cont.). Causes de mort dels 22 pacients, temps de supervivència i serologia CMV.

Causa de mort		Supervivència (mesos)	CMV D/R *
Recidiva CHC**		8	+/+
Càncer "de novo"	Esòfag	11	+/+
	Ovari	18	+/+
	Esòfag	29	+/+
	Pulmó	42	+/+
Accident vascular cerebral		1	+/+
		3	+/-
Mort sobtada		7	-/+
Anòxia cerebral		18	+/+

\* Serologia pel CMV: D = donant i R = receptor.

\*\* Tumor de gran dimensió abans del trasplantament (T4 N0 M0).

## 5. Discussió

En el present estudi prospectiu, l'anàlisi multivariada de factors preoperatoris de risc de pèrdua de l'empelt, en una cohort de 122 pacients amb cirrosi hepàtica sotmesos a trasplantament hepàtic, l'única variable amb valor pronòstic independent va ser l'estat serològic pel CMV del donant. Els receptors d'un fetge provinent d'un donant amb serologia pel CMV positiva van tenir un risc relatiu de pèrdua de l'empelt quasi tres vegades superior que els receptors d'un fetge d'un donant CMV negatiu. Després de 59 mesos de seguiment la probabilitat de pèrdua de l'empelt va ser del 47,9 % quan els donants eren CMV-seropositius i del 18,1 % quan els donants eren CMV-seronegatius.

A la literatura hi ha controvèrsia a l'hora de valorar la infecció prèvia per CMV com a factor pronòstic de supervivència. Alguns autors, com ara Falagas *et al.*,<sup>144</sup> van trobar diferències en la supervivència anual del pacient entre les quatre combinacions possibles de les serologies per CMV del donant i del receptor: la mortalitat va ser del 44 % quan el donant era CMV-positiu i el receptor negatiu, del 30 % quan tots dos eren seropositius, del 22 % quan el donant era seronegatiu i el receptor seropositiu i de l'11 % quan tots dos eren seronegatius ( $P = 0,0091$ ). En el nostre estudi no es van trobar diferències en la supervivència entre els receptors amb serologia positiva i negativa perquè només 6 dels 122 receptors eren seronegatius.

Els resultats d'altres estudis no són tan concloents, però sempre hi ha una tendència a una pitjor evolució dels receptors de fetges provinents de donants CMV-seropositius. Stratta *et al.*<sup>176</sup> no van trobar correlació entre l'estat serològic pel CMV i la supervivència del pacient; malgrat això, la seropositivitat pel CMV del donant, independentment de l'estat serològic del receptor, era un factor predictiu independent per al desenvolupament posterior de malaltia per CMV i hi havia una tendència a una pitjor supervivència en els pacients que patien malaltia per CMV quan es comparaven amb aquells que no la patien, però sense arribar a la significació estadística. De manera semblant, en l'estudi de Gayowski *et al.*<sup>153</sup> que incloïa 130 pacients no va haver-hi diferències estadísticament significatives; no obstant això, hi havia una tendència a diferents taxes de mortalitat anual entre els grups serològics per al CMV del donant i del receptor, especialment quan el grup de donants i receptors CMV-seronegatius es comparaven amb la resta: 0 % de mortalitat quan el donant i el receptor eren seronegatius enfront del 17 % quan el donant era seropositiu i el receptor seronegatiu, 12 % quan el donant era seronegatiu i el receptor seropositiu i 15 % quan tots dos eren seropositius.

S'ha formulat la hipòtesi que les diferències en els resultats poden ser degudes a les diferents pautes immunosupressores utilitzades. El tacròlimus és un agent immunosupressor que s'ha associat amb un lleuger augment de la supervivència en els receptors de trasplantament hepàtics i a una menor incidència de malaltia per CMV després de trasplantament.<sup>177</sup> L'estudi de Stratta *et al.*<sup>176</sup> es va dur a terme abans de la introducció del tacròlimus com a immunosupressor; en l'estudi de Falagas *et al.*<sup>144</sup> igual que en el nostre, es va utilitzar el tacròlimus només en alguns

pacients (6 i 7 pacients, respectivament) i Gayowski *et al.*<sup>153</sup> el van indicar com a fàrmac de primera línia en la majoria dels pacients. Per tant, no es poden treure conclusions en aquest sentit basant-nos en la literatura publicada.

De la resta de variables estudiades, cap no va demostrar tenir valor predictiu independent per a la supervivència de l'empelt. Això no està en contradicció amb altres resultats publicats ja que pràcticament totes les variables que han estat significatives en algun estudi no ho han estat en d'altres, cosa que probablement és conseqüència, com ja s'ha dit a la introducció, de la diversitat de poblacions estudiades i de la variabilitat de resultats finals analitzats en els diferents estudis.

La qualitat de vida del receptor abans del trasplantament mesurada per l'escala UNOS <sup>94</sup> va ser l'única variable, juntament amb la serologia CMV del donant, que va assolir significació estadística en l'anàlisi univariada, però no en la multivariada. Aquesta variable ha demostrat estar associada amb el pronòstic en diversos estudis,<sup>30,31,33,37,92,94,96</sup> però en tots ells els pacients amb mal pronòstic eren els que estaven ingressats a la unitat de cures intensives en el moment del trasplantament (classificats com a UNOS 4), i en el nostre estudi cap pacient pertanyia a aquest estadi ja que no es van incloure pacients amb hepatitis fulminant, que són els que majoritàriament requereixen suport vital. La qualitat de vida dels receptors inclosos en el present estudi era força bona: només 10 dels 122 restaven hospitalitzats en el moment de la intervenció, i dels 112 restants, 67 es van classificar com a UNOS 1, és a dir, que feien una vida pràcticament normal i no requerien ingressos hospitalaris;

això pot ser degut al fet que una indicació freqüent de trasplantament hepàtic va ser l'hepatocarcinoma en pacients sense descompensació hepàtica.

L'edat avançada del receptor no sempre ha estat un factor de mal pronòstic, sinó que hi ha estudis que demostren, igual que el nostre, que els pacients més grans no tenen pitjor evolució.<sup>29-31,33</sup> Molt probablement, més que l'edat cronològica dels pacients el que té significació és l'edat biològica i aquesta es correlaciona estretament amb la qualitat de vida i, per tant, amb la classificació UNOS.

En pràcticament tots els estudis previs de factors pronòstics del trasplantament hepàtic, els paràmetres de funció renal es correlacionaven amb la supervivència;<sup>33,38,46,88-92</sup> per aquesta raó en el nostre es van incloure únicament pacients amb funció renal normal o deteriorament lleuger d'aquesta (tots els pacients tenien valors de creatinina sèrica inferiors a 1,8 mg/dL). Per protocol, en el nostre hospital, en tots els pacients amb insuficiència renal moderada o greu s'indicava trasplantament doble de fetge i de ronyó i, per tant, no van ser inclosos en l'estudi.

S'ha demostrat que l'etiologia de la cirrosi és un factor de risc per a la supervivència tant a curt com a llarg termini. Quan la cirrosi és d'etiologia colestàtica, ja sigui cirrosi biliar primària o colangitis esclerosant, l'evolució del trasplantament és més favorable que quan l'etiologia és una altra, com la cirrosi postnecròtica o alcohòlica.<sup>30,37,39</sup> El nombre de pacients amb cirrosi colestàtica en el nostre estudi va

ser només de 9 i per aquest motiu no es van trobar diferències en quant a la supervivència respecte a les altres etiologies.

La influència de l'estat nutricional del receptor previ al trasplantament hepàtic en l'evolució posterior és controvertida i difícil d'interpretar en els diferents treballs que l'han analitzat, ja que els mètodes utilitzats per mesurar-lo són molt variats i van des de la valoració subjectiva fins a mètodes sofisticats de mesura del metabolisme mitjançant el càlcul de la despesa energètica.<sup>36,38,50,73,75,90,98-100</sup> La majoria conclouen que l'impacte sobre el pronòstic és escàs, cosa que està en concordança amb els nostres resultats quan vam mesurar els compartiments gras i muscular per mètodes antropomètrics i el compartiment visceral per l'albumina sèrica.

Els paràmetres de funció hepàtica com la classificació de Child-Pugh han demostrat no tenir valor pronòstic en la majoria d'estudis.<sup>73,74,140</sup> Pel que fa als tests dinámico-quantitatius han estat poc avaluats com a factors pronòstics. El més estudiat ha estat el test de MEGX que ha demostrat el seu valor en l'avaluació de la qualitat de l'empelt,<sup>81,82</sup> del risc preoperatori del receptor <sup>83-85</sup> i del funcionalisme hepàtic en el postoperatori,<sup>86,87</sup> però que ha estat poc assajat com a factor pronòstic postoperatori en el candidat a trasplantament.<sup>28</sup> En el nostre estudi cap dels dos tests utilitzats (el test de MEGX i el test de l'alè d'aminopirina) van demostrar valor pronòstic.

Respecte a la influència de les complicacions prèvies de la cirrosi com l'ascites, l'encefalopatia, l'hemorràgia digestiva alta per varices esofago-gàstriques o la

peritonitis bacteriana espontània, en conjunt es consideren amb poc valor predictiu.<sup>28,33,75,77</sup>

Malgrat que els primers estudis demostraven que els pacients que presentaven un hepatocarcinoma tenien pitjor pronòstic després del trasplantament perquè es produïa una alta taxa de recidiva,<sup>178</sup> en estudis posteriors, igual que en el nostre, es va demostrar que no hi havia diferències quant a la supervivència entre els pacients amb hepatocarcinomes ben seleccionats i els que no patien aquesta neoplàsia.<sup>17,24,70</sup>

Respecte als factors del donant, l'edat és una de les variables més àmpliament estudiades. Mentre que alguns autors demostren que els empelts provinents de donants d'edat cronològica avançada tenen pitjor evolució,<sup>34,37,38,94,97,98,107-109</sup> altres demostren el contrari.<sup>110,111,113</sup> En el nostre estudi un percentatge alt dels donants (10,6 %) tenien més de 70 anys, malgrat això aquesta variable no va arribar a la significació estadística.

El que succeeix, tal com suggereix Hoofnagle *et al.*,<sup>98</sup> és que el que té valor no és l'edat del donant, sinó la qualitat de l'empelt jutjada pel cirurgià que fa l'extracció (aquesta és catalogada com a regular o dolenta més freqüentment quan el donant és més gran de 50 anys que quan és més jove), i que quan s'utilitzen fetges amb la mateixa catalogació per part del cirurgià l'evolució és igual independentment de l'edat del donant. La qualitat macroscòpica de l'empelt valorada pel cirurgià que fa l'extracció no va ser valorada com a variable en el present estudi.



Es pot hipotitzar que l'evolució favorable dels receptors de fetges CMV-seronegatiu podria tenir relació amb l'edat del donant, ja que la prevalença de la infecció augmenta amb l'edat. Si bé és cert que els donants CMV-seronegatiu eren de mitjana quasi 10 anys més joves que els CMV-seropositius ( $39,2 \pm 18,9$  anys i  $48,9 \pm 18,8$  anys, respectivament), la serologia CMV del donant es va mantenir com l'única variable amb valor pronòstic independent fins i tot quan en l'anàlisi de regressió de Cox es va avaluar conjuntament amb l'edat del donant (dades no mostrades en l'apartat de resultats).

Una altra variable amb valor predictiu demostrat és el grau d'esteatosi del fetge;<sup>38,97,120-122</sup> aquesta és una variable no inclosa en el nostre estudi perquè, malgrat que pot ser previsible durant l'extracció per l'aspecte macroscòpic del fetge, no és coneguda amb exactitud abans del trasplantament hepàtic ja que requereix l'estudi microscòpic de la biòpsia, i la nostra intenció era únicament incloure variables conegudes abans de la intervenció i que, per tant, poguessin variar la indicació.

Pel mateix motiu, altres variables no conegudes abans del trasplantament i que tenen un valor pronòstic demostrat, com el temps d'isquèmia freda,<sup>37,38,75,76,112,115,130,132,135,136</sup> el temps d'isquèmia total,<sup>37,75</sup> els requeriments transfusionals intraoperatoris <sup>25,28,36,39,75</sup> o el "crossmatch" citotòxic positiu entre donant i receptor, que si bé ha perdut rellevància en els darrers anys és perquè les noves pautes immunosupressores en minimitzen l'impacte,<sup>37,89,140-142</sup> no han estat incloses en el nostre estudi.

El CMV és un virus que freqüentment infecta els animals i els humans. És un virus ADN de doble cadena que pertany al grup dels herpes que, a més, inclou altres virus com ara el de l'herpes simple, el de la varicel·la-zòster i el d'Epstein-Barr. Hi ha nombroses soques de CMV humà que tenen propensió a infectar les cèl·lules, tendència a romandre latents i potencial per produir malalties sistèmiques i malignes.

En l'hoste immunocompetent, la gran majoria d'infeccions per CMV són asimptomàtiques. Ocasionalment els pacients poden manifestar una síndrome semblant a la mononucleosi infecciosa. En el receptor d'òrgans immunodeprimit, aquesta síndrome és poc freqüent i apareixen manifestacions més greus que de vegades són fatals. De fet, és la infecció més freqüent que complica el curs postoperatori en el trasplantament hepàtic.

Hi ha tres patrons diferents d'infecció i malaltia pel CMV en el pacient trasplantat:

El primer és el de la infecció primària que té lloc en el receptor que és CMV negatiu abans de la intervenció i que mostra evidència d'infecció en el postrasplantament. Aquest patró sol ocórrer quan el donant és CMV-positiu i el virus es transmet amb l'empelt. Però també pot ser transmès per les transfusions de sang.

El segon és el de la reactivació de la infecció, que té lloc quan un virus latent replica quan s'inicia el tractament immunosupressor. Aquest patró succeeix quan un receptor seropositiu rep un empelt seronegatiu.

El tercer patró d'infecció és el que es produeix quan un receptor seropositiu rep un empelt igualment seropositiu; la infecció pot ser per reactivació o per sobreinfecció per una soca diferent de CMV transmesa pel donant. Clínicament no és possible distingir entre la reactivació o la sobreinfecció, excepte que s'utilitzin tècniques sofisticades de seqüenciació de l'ADN.

Sembla que la incidència i la gravetat de la infecció per CMV estan relacionades amb el patró d'adquisició de la infecció en cada cas determinat. És interessant remarcar que un nombre important de pacients d'aquests grups no desenvoluparan mai infecció per CMV, cosa que suggereix que existeixen diferències en les distintes soques de virus, o que hi ha altres factors de risc posttrasplantament.

Els receptors CMV-seronegatius que reben un empelt provinent d'un donant CMV-seropositiu i que tenen el risc de patir una infecció primària pel CMV estan particularment exposats a manifestacions greus de la infecció, a infeccions invasives pel CMV i a recidiva del virus. Per altra banda, els receptors CMV-seropositius que tenen també el risc de reactivació de la malaltia i de sobreinfecció pel virus provinent d'un donant seropositiu també tenen risc de patir malaltia simptomàtica per CMV, especialment si reben immunosupressió intensa i en concret agents antilimfocítics.

Hi ha tres passos en la patogènesi de la infecció pel CMV: l'activació del virus latent, la disseminació sistèmica del virus actiu i replicació, i el control del virus pel complex major d'histocompatibilitat i les cèl·lules T citotòxiques.<sup>179</sup>

La infecció activa pel CMV és un procés inflamatori que pot estimular la producció de citocines i, per altra banda, ser accentuat per elles mateixes. D'aquesta manera, el CMV en el teixit de l'empelt és una font potencial de dany, amb la subseqüent lesió crònica i mantinguda durant la resposta a l'agressió.

S'han descrit diferents mecanismes pels quals la infecció per CMV pot augmentar o precipitar el rebuig o la lesió de l'empelt: la regulació a l'alça dels antígens del complex major d'histocompatibilitat, cosa que provoca un risc augmentat de rebuig;<sup>180</sup> la regulació a l'alça de les molècules d'adhesió, que pot provocar un augment de la proliferació del teixit muscular llis i del col·lagen en les parets dels vasos;<sup>181</sup> l'estimulació de la síntesi de citocines com ara la interleucina 6, el factor de necrosi tumoral-alfa i el factor de transformació del creixement-beta, aquest últim lligat al desenvolupament de fibrosi;<sup>182</sup> i la interacció amb l'endoteli, on s'ha demostrat que el CMV està en relació amb la inflamació subendotelial i perivascular, la formació d'anticossos anticèl·lules endotelials, l'arteriosclerosi i la proliferació cel·lular.<sup>183,184</sup>

En el receptor d'un trasplantament hepàtic, el CMV pot produir principalment els efectes següents:

1. Malaltia infecciosa per ell mateix consistent en un quadre viral caracteritzat per febre i artràlgies o en afectació específica d'algun òrgan com ara el pulmó, el fetge, el tracte gastrointestinal o la retina. La incidència de la infecció per CMV després del trasplantament hepàtic varia entre el 23 % i el 85 %, dels quals aproximadament la

meitat dels pacients tenen símptomes.<sup>185,186</sup> Les diferències depenen del tractament immunosupressor, però, sobretot, de la intensitat amb què la infecció ha estat avaluada. En una sèrie del nostre hospital on s'analitzaven 97 pacients, el 85 % van patir una infecció activa per CMV, entesa com la detecció de replicació viral en alguna de les mostres analitzades (sang, orina, saliva o rentats broncoalveolars); el 59 % van tenir virèmia, de les quals la meitat van ser asimptomàtiques; el 19 % van cursar amb síndrome viral i el 25 % van patir malaltia focal (hepatitis, pneumonitis o afectació del tub digestiu).<sup>145</sup>

La infecció sol ocórrer en els tres primers mesos després del trasplantament. La infecció tardana (més enllà de 3 mesos) està freqüentment relacionada amb la necessitat d'augmentar la immunosupressió, com pot ser la utilització d'OKT3 o altres fàrmacs antilimfocítics, per tractar episodis de rebuig.

S'han identificat diversos factors clínics que contribueixen a la freqüència i a la gravetat de la infecció per CMV: el tractament immunosupressor, el tractament antilimfocític, el donant CMV-seropositiu i l'hepatitis fulminant i el retrasplantament com a indicacions del trasplantament.

El tractament immunosupressor és un dels factors més importants. Malgrat que el tractament amb corticosteroides per si sol infreqüentment és causa de reactivació del CMV en un pacient seropositiu, l'ús de fàrmacs citotòxics, com ara l'azatioprina, o d'inhibidors de la interleucina-2, com per exemple la ciclosporina i el tacròlimus, és clarament un factor desencadenant tant de la infecció com de la malaltia per

CMV. L'ús de fàrmacs antilimfocítics com ara la globulina antilimfocítica i l'OKT3, per induir el tractament immunosupressor o per al tractament dels episodis de rebuig, s'ha associat en alguns estudis a una incidència inusualment alta de malaltia per CMV.<sup>176,187,188</sup>

En diversos estudis multivariants l'estat serològic pel CMV abans del trasplantament hepàtic s'associa de manera independent amb el risc de patir malaltia per aquest virus després de la intervenció <sup>144,187</sup> i sembla que és un factor important no solament en la incidència de la malaltia per CMV sinó també en la gravetat d'aquesta.<sup>187</sup> En un estudi de la Clínica Mayo en el qual s'analitzaven 218 pacients,<sup>189</sup> els que tenien un risc més elevat de patir malaltia per CMV eren els receptors seronegatius d'un empelt provinent d'un donant seropositiu ja que el 77 % van patir la infecció i els receptors seropositius d'un empelt seropositiu amb una taxa d'infecció del 66 %, mentre que la incidència era del 49 % quan el receptor era seropositiu i el donant seronegatiu i només del 10 % quan tots dos eren seronegatius. En aquest estudi les infeccions van ser més freqüentment simptomàtiques quan el donant era seropositiu i el receptor seronegatiu (61 %) o quan tots dos eren seropositius (23 %) que quan el donant era seronegatiu independentment de la serologia del receptor (10 %). S'ha descrit fins a una incidència del 48 % d'hepatitis per CMV quan un receptor seronegatiu rep un fetge seropositiu.<sup>190</sup>

Se sap que els pacients que pateixen malaltia per CMV després de trasplantament tenen significativament pitjor supervivència que els que no la pateixen.<sup>39,176,191</sup>

2. Les propietats immunosupressores d'aquest virus són probablement les responsables que els pacients exposats a la infecció per CMV tinguin més risc de patir infeccions per bacteries <sup>35,144</sup> i per gèrmens oportunistes com ara els fongs <sup>144,155</sup> i els protozoos.<sup>176,187</sup> De fet, la infecció per CMV s'associa a leucopènia, a una disminució en la relació limfòcits T-col·laborador/T-supressor i a una depressió de la immunitat cel·lular.<sup>192</sup>

L'afavoriment, per part del CMV, de la infecció oportunista pel virus d'Epstein Barr s'ha relacionat amb l'augment de les malalties limfoproliferatives que pateixen amb una major incidència els pacients trasplantats.<sup>193</sup>

3. El rebuig crònic és considerablement menys freqüent en el trasplantament hepàtic que en el trasplantament d'altres òrgans, ja que sembla que s'assoleix un estat de tolerància immunològica més fàcilment que en altres trasplantaments, fet que permet disminuir la immunosupressió i fins i tot suspendre-la en alguns casos.

El CMV s'ha relacionat amb el rebuig crònic. No obstant això, no es coneix del cert si l'estat serològic del donant i del receptor pel CMV, l'hepatitis per CMV o la malaltia recurrent per CMV són factors de risc per l'aparició de rebuig crònic. Candinas *et al.*<sup>194</sup> en un estudi on incloïen 423 trasplantaments van identificar la combinació donant CMV-seropositiu amb receptor CMV-seronegatiu, junt amb altres variables, com a factor de risc per al rebuig crònic. Evans *et al.*<sup>195</sup> van demostrar que la combinació donant-positiu amb receptor-negatiu i la infecció pel CMV de més de 30 dies de durada, era un factor de risc per al desenvolupament de rebuig crònic; per

altra banda, ni la virèmia, ja fos amb símptomes o sense, ni la virèmia quantitativa no s'associaven a un major risc, cosa que suggeria que la infecció larvada subclínica pel CMV, més que la infecció per CMV d'una manera general, era la que predisposava els receptors al rebuig crònic.

Igual que en altres òrgans sòlids, s'ha descrit que la disfunció crònica de l'empelt implica tant una arteriopatia obliterant com una pèrdua d'estructures epitelials lineals; en el cas del trasplantament hepàtic aquest últim patró pren la forma de la pèrdua de conductes biliars anomenada "*vanishing bile duct syndrome*".

No s'ha demostrat una clara relació causa-efecte entre el CMV i l'arteriopatia obliterant.<sup>196</sup> L'ADN del CMV s'ha trobat d'una manera preferent en els conductes biliars i en les cèl·lules endotelials, en lloc d'altres estructures, en els pacients que pateixen rebuig crònic,<sup>197</sup> però, per altra banda, també s'ha detectat en una proporció semblant en els empelts perduts per rebuig crònic i en els perduts per altres causes.<sup>198</sup> En un estudi experimental en rates va trobar que les infectades per CMV patien una inflamació i una lesió ductal més greu durant el rebuig agut que les rates no infectades.<sup>199</sup>

Com ja s'ha dit, l'efecte immunomodulador del CMV es posa de manifest en part perquè in vitro indueix l'expressió dels antígens dels leucòcits humans de classe I i II que, segons una hipòtesi realitzada, estan associats a un augment en la propensió a la inducció de rebuig. Alguns autors han relacionat l'HLA-*crossmatch* amb el risc



per desenvolupar hepatitis per CMV i rebuig crònic,<sup>200</sup> però aquesta dada no ha estat confirmada per altres.<sup>201</sup>

La relació entre el CMV i el rebuig agut s'ha de buscar més en els efectes dels canvis en el tractament immunosupressor que en altres causes.<sup>202</sup> El rebuig agut de vegades és previ a la infecció per CMV que, com ja s'ha dit, sol ser secundària a l'administració addicional d'immunosupressors i, per altra banda, el rebuig després de la infecció per CMV sol ser secundari a la disminució del tractament immunosupressor, que és part del tractament d'aquesta. Un altre factor pot ser el genotip del virus, ja que un estudi recent demostra que els pacients infectats pel genotip gB1 del CMV pateixen més episodis de rebuig agut.<sup>203</sup>

Malgrat tot l'esmentat, en la pràctica clínica ha estat difícil demostrar una relació directa causa-efecte entre la infecció per CMV i el rebuig. Les complexes interaccions entre el CMV i altres factors de risc com a agents causants de la disfunció crònica de l'empelt encara han de ser completament aclarides.<sup>195</sup> Com en el cas dels trasplantaments d'altres òrgans sòlids, l'evidència en els models animals i els estudis de les biòpsies suggereixen que el CMV es localitza en estructures involucrades en el rebuig crònic, però la troballa del virus en les preparacions histopatològiques no és específica dels empelts amb rebuig crònic.<sup>199,201</sup>

4. La virèmia per CMV s'ha associat a una progressió histològica més greu de l'hepatitis crònica en receptors amb hepatitis C posttrasplantament amb un major risc de cirrosi i de pèrdua de l'empelt.<sup>204</sup> Aquest efecte és probablement degut a la

capacitat del CMV d'inhibir la immunitat cel·lular, que sembla que és important per neutralitzar la infecció pel virus C.

5- La capacitat oncogènica del CMV roman especulativa, només hi ha casos aïllats descrits sense prou evidència per donar-li suport.<sup>192,205</sup>

Malgrat tots els efectes descrits, els primers estudis indicaven que la infecció per CMV no tenia un impacte negatiu en la supervivència,<sup>176</sup> però estudis posteriors<sup>39,191,203</sup> demostren que sí que influeix en la supervivència tant del pacient com de l'empelt i que aquest efecte deleteri pot persistir, fins i tot, després de tractar satisfactòriament la infecció.<sup>191</sup>

S'han descrit efectes negatius similars del CMV en els trasplantaments d'altres òrgans sòlids com ara el ronyó, en què s'ha relacionat amb lesions glomerulars i amb la disfunció crònica de l'empelt,<sup>206</sup> el cor amb l'afectació per vasculopatia crònica,<sup>207</sup> el pulmó amb el desenvolupament de bronquiolitis obliterant<sup>208</sup> i els intestins en els quals la malaltia per CMV és especialment prevalent.<sup>209</sup> A més, tant en el ronyó<sup>210</sup> com en el cor,<sup>211</sup> el pulmó<sup>212</sup> o el budell<sup>209</sup> s'ha demostrat que els receptors CMV-seronegatius de donants CMV-seropositius tenen més complicacions i pitjor supervivència. En el cas dels intestins fins i tot es desaconsella el trasplantament d'un donant seropositiu en un receptor seronegatiu, ja que, malgrat la profilaxi, la incidència d'infeccions pel virus és molt alta i l'evolució freqüentment desfavorable.

Malgrat que, com s'acaba de ressenyar, l'estat serològic pel CMV del receptor i sobretot del donant s'ha relacionat, a més de la supervivència, amb el risc posterior de patir malaltia per CMV, amb el risc d'infeccions oportunistes, amb el rebuig, amb l'evolució de l'hepatitis C postrasplantament i fins i tot amb el desenvolupament de neoplàsies, és difícil determinar si les causes de mort i de retrasplantament són directament atribuïbles al CMV ja que aquestes són multifactorials en la majoria dels casos.

En el present estudi, no varem poder correlacionar la serologia del donant pel CMV amb les causes de pèrdua de l'empelt, ja que només hi va haver 4 dels 38 casos de pèrdua en donants CMV-seronegatius. En tres d'aquests quatre casos la causa de pèrdua molt probablement no tenia relació amb la infecció per CMV: en dos d'ells va ser per trombosi de l'artèria hepàtica, i en l'altre per mort sobtada (el quart cas va ser per recidiva de l'hepatitis C).

S'ha de remarcar que els principals motius de pèrdua van ser el rebuig com a causa de retrasplantament i la infecció com a causa de mort del pacient, dues complicacions que han estat àmpliament relacionades amb la infecció pel CMV. Per altra banda, tots els pacients amb pèrdua de l'empelt per una d'aquestes dues causes havien rebut un empelt CMV-seropositiu.

Va haver-hi 4 casos de mort del pacient per tumors "*de novo*" (sense incloure hepatocarcinomes), tots ells en receptor de fetges CMV-seropositius, que molt probablement tenen relació amb la immunosupressió rebuda, però en els quals no es

pot descartar un possible efecte oncogènic del CMV, malgrat que cap de les neoplàsies va ser un procés limfoproliferatiu.

Quan es va analitzar la correlació entre l'estat serològic pel CMV del donant i del receptor amb les complicacions postoperatòries més freqüents i greus, i que, per tant, en podien condicionar la supervivència, no es van trobar diferències estadísticament significatives. De tota manera cal remarcar que complicacions que poden estar en relació amb la infecció per CMV, com són les infeccions, el rebuig crònic i la recidiva de l'hepatitis pel virus C, van ser notòriament més freqüents quan el donant era CMV-seropositiu que quan era CMV-seronegatiu.

La incidència d'infeccions en general (inclou infeccions tant bacterianes com víriques o fúngiques) va ser del 80,4 % i del 55,6 % quan el donant era CMV-seropositiu i CMV-seronegatiu, respectivament; les diferències van ser valorables en el cas de les infeccions bacterianes o fúngiques però no en el cas de les víriques per CMV. Aquesta manca de diferències en el cas de la incidència de malaltia per CMV en el posttrasplantament pot ser deguda, per una banda, a una alta incidència de reactivacions del virus, ja que s'utilitzava tractament antilimfocític com a inducció de la immunosupressió en tots els casos i com a tractament del rebuig, i a probables sobreinfeccions per altres soques a través dels derivats sanguinis; i per altra banda, al fet que no es va indicar tractament profilàctic contra el CMV de manera sistemàtica, sinó que es va indicar tractament amb ganciclovir quan es detectava infecció simptomàtica o focal.

Els 6 casos de rebuig crònic que es van diagnosticar els van patir receptors de fetges CMV-seropositius, mentre que no hi va haver cap cas quan el donant era seronegatiu. Les recidives de l'hepatitis pel virus C van ser més d'un 50 % més freqüents quan el donant era CMV-positiu que quan era CMV-negatiu.

De tot el descrit es dedueix que la prevenció o el tractament precoç de la infecció pel CMV és d'una importància vital en el trasplantament hepàtic.

Els mètodes per prevenir la infecció són: seleccionar fetges de donants CMV seronegatius, utilitzar derivats sanguinis seronegatius pel CMV, immunització activa amb vacunes, immunització passiva amb immunoglobulines i profilaxi amb agents antivirals específics com el ganciclovir. Una altra mesura per prevenir la infecció pel CMV és evitar la immunosupressió excessiva. És objecte de controvèrsia el fet de si aquestes mesures s'han d'aplicar de manera generalitzada a tots els receptors de trasplantament hepàtic o de manera específica als pacients d'alt risc.

No és possible rebutjar els fetges provinents de donants CMV-seropositius perquè la prevalença de la infecció en la població general és molt alta i l'escassetat d'òrgans provocaria l'allargament de les llistes d'espera. S'ha proposat trasplantar els fetges provinents de donants CMV-seronegatius a receptors també seronegatius, que són els que tenen un risc més alt d'infecció pel CMV després de la intervenció,<sup>176</sup> però aquesta estratègia no és fàcil d'acomplir perquè la prevalença de la infecció en la població adulta és alta i els donants CMV-seronegatius, escassos.

De la mateixa manera, tampoc no és factible rebutjar la sang provinent de donants CMV-seropositius ja que els requeriments transfusionals en aquests pacients són alts i és ben coneguda l'escassetat dels derivats sanguinis.

S'han investigat vacunes que han demostrat ser immunogèniques i que modifiquen la gravetat de la malaltia per CMV, però no prevenen la sobreinfecció per altres soques de CMV, i la resposta immunitària després del trasplantament és escassa.<sup>176</sup>

Des que es disposa de ganciclovir com a fàrmac antivíric altament eficaç per al CMV, hi ha un debat considerable sobre quin és el mètode òptim per prevenir la infecció després del trasplantament hepàtic. Hi ha estudis que estableixen l'eficàcia del ganciclovir <sup>213</sup> i d'altres agents com ara la globulina hiperimmune <sup>157</sup> en situacions específiques. No obstant això, no totes les pautes han estat igualment útils i cap ha evitat completament la virèmia i la infecció pel CMV. Particularment, ha estat especialment difícil administrar una profilaxi adient en els casos de donant seropositiu i receptor seronegatiu, que són els que estan en risc de patir una infecció primària.

En els darrers temps s'ha focalitzat l'atenció en un nou concepte, que és el tractament preventiu. Aquest terme es refereix a la institució del tractament en un subgrup de pacients basant-se en la detecció precoç mitjançant una prova de cribatge o en un factor de risc concret.<sup>214,215</sup> Això està en contraposició de la profilaxi, que es basa en l'administració universal d'un tractament preventiu a un grup sencer de pacients.

Una tercera estratègia possible és el tractament diferit, que significa esperar l'inici dels símptomes per començar el tractament.<sup>216</sup> Aquesta és l'estratègia seguida en els nostres pacients, es va fer especial vigilància dels pacients l'alt risc com els receptors seronegatius de donants seropositius o els tractats amb OKT3.

Els avantatges potencials del tractament preventiu, que citen els seus defensors, en front de la profilaxi, inclouen la prevenció de la toxicitat pels fàrmacs, la utilització dels fàrmacs exclusivament en els casos que demostren que de veritat ho necessiten, una millor relació cost-benefici i la prevenció de l'aparició de resistències.<sup>216</sup> El tractament preventiu ha estat validat en el cas de pacients que reben tractament antilimfocític i que, per tant, reben tractament simultani amb ganciclovir per prevenir la reactivació subseqüent del CMV.<sup>217</sup>

Un dels possibles desavantatges del tractament preventiu com a estratègia generalitzada és l'existència d'alguns pacients que tenen la malaltia pel CMV activa en el moment de la primera determinació i que, per tant, perden l'oportunitat de la prevenció en una fase més precoç. Per altra banda, no hi ha evidència que els efectes a llarg termini del tractament preventiu siguin equivalents als de la profilaxi, ja que el tractament preventiu ha estat introduït més recentment.





## 6. Conclusions

1. Els pacients amb cirrosi hepàtica sotmesos a trasplantament hepàtic que reben un empelt provinent d'un donant amb serologia positiva pel CMV tenen un risc augmentat de pèrdua de l'empelt.
2. Aquesta observació suggereix que s'han d'intensificar les mesures profilàctiques per prevenir les complicacions postoperatòries en els receptors de fetges provinents de donants amb serologia CMV positiva.
3. No s'ha demostrat una correlació directa entre l'estat serològic pel CMV del donant pretrasplantament i les complicacions postoperatòries que poden provocar la pèrdua de l'empelt.
4. Les variables preoperatòries que valoren de manera acurada la funció de síntesi hepàtica, mitjançant test dinámico-quantitatiu, i l'estat nutricional del receptor, no tenen valor pronòstic en la supervivència posterior de l'empelt.



### III. BIBLIOGRAFIA



## BIBLIOGRAFIA

1. Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Caine RY et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European liver transplant registry study. *Lancet* 2000; 356:621-627.
2. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher JD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10:1-7.
3. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, Karani J, Portmann BC, Westaby D et al. Natural history and prognosis variables in primary biliary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1991; 100:1710-1717.
4. Erlinger S, Benhamou JP. Cirrosis: aspectos clínicos. In: Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, editors. *Tratado de Hepatología Clínica*. Barcelona: Masson,S.A., 2001: 705-719.
5. Sherlock S. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S, editor. *Diseases of the liver and biliary system*. London: Blackwell Scientific Publications, 1989: 410-424.
6. Saunders JB, Walters JRF, Davis P. A 20 years prospective study of cirrhosis. *Br Med J* 1981; 282:263-266.
7. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L. Survival and prognostic indicators in compensated and descompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31:468-475.

## BIBLIOGRAFIA

8. Keeffe EB. Liver transplantation at the millennium: past, present and future. *Clin Liver Dis* 2000; 4:241-255.
9. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2:614-636.
10. Rimola A, Navasa M, Rodés J. Specific indications: chronic parenchymal liver disease. In: Neuberger J, Lucey MR, editors. *Liver transplantation: practice and management*. Londres: BMJ Publishing group, 1994: 34-104.
11. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997; 3:628-637.
12. Llach J, Ginés P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94:482-487.
13. Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:514-519.

## BIBLIOGRAFIA

14. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, Uriz J, Quinto L, Ventura P et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001; 34:46-52.
15. Terés J, Bosch J, Bordas JM, García-Pagán JC, Feu F, Cirera I et al. Propanolol vs endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent bleeding in cirrhosis. Prospective randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1993; 105:1508-1514.
16. Keeffe EB. Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement. *Gastroenterology* 2001; 120:749-762.
17. Figueras J, Ramos E, Ibañez L, Rafecas A, Fabregat J, Torras J et al. Comparative study of survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 1999; 31:2487-2488.
18. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30:1434-1440.
19. Castells A, Salmeron JM, Navasa M, Rimola A, Saló J, Andreu H et al. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterology* 1993; 105:532-538.

## BIBLIOGRAFIA

20. Hoofnagle JH, Carithers Jr RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21:240-252.
21. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B et al. Multivariable analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986; 6:648-651.
22. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439-445.
23. Pascual S, Prieto M, Berenguer J. Contraindicaciones absolutas i relativas. In: Berenguer J, Parrilla P, editors. *Trasplante hepático*. Elba,S.A., 1999: 9-12.
24. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *New Eng J Med* 1996; 334:693-699.
25. Shaw BW, Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starzl TE. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month survival following liver transplantation. *Sem Liver Dis* 1985; 5:385-393.
26. Shaw BW, Wood RP, Stratta RJ, Pillel TJ, Langnas AN. Stratifying the causes of death in liver transplant recipients: an approach to improving survival. *Arch Surg* 1989; 124:895-900.



## BIBLIOGRAFIA

27. Shaw BW. Exclusion criteria for liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:3484-3486.
28. Deschênes M, Villeneuve JP, Dagenais M, Fenyves D, Lapointe R, Pomier Layrargyes G et al. Lack of relationship between preoperative measures of the severity of cirrhosis and shortterm survival after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997; 5:532-537.
29. Starzl TE, Todo S, Gordon R. Liver transplantation in older patients. *New Eng J Med* 1987; 110:545-548.
30. Delmonico FL, Jenkins RL, Freeman R, Vacanti J, Bradley J, Dienstag JL et al. The high-risk liver allograft recipient. *Arch Surg* 1992; 127:579-584.
31. Mora NP, Klintmalm GB, Solomon H, Goldstein RM, Gonwa TA, Husberg BS. Survival after liver transplantation in 300 consecutive patients: the influence of age, clinical status and pretransplant disease. *Transplant Proc* 1992; 24:156-157.
32. Marino IR, Doria C, Doyle HR, Gayowski TJ. Matching donors and recipients. *Liver Transpl Surg* 1998; 4(Suppl 1):S115-119.
33. Baliga P, Merion RM, Turcotte JG, Ham JM, Henley KS, Lucey MR et al. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery* 1992; 112:704-711.

## BIBLIOGRAFIA

34. Bathgate AJ, Hynd P, Sommerville D, Hayes PC. The prediction of acute cellular rejection in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:475-479.
35. Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, Werner BG, The Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. Exposure to cytomegalovirus from the donated organ is a risk factor for bacteriemia in orthotopic liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 23:468-474.
36. Barroso García de Silva E, Gore SM, White DJG, Bourgeon A, Rolles K, Calne RY. An analysis of risk factors in liver transplantation. *Transplant Proc* 1986; 18:1210-1212.
37. Doyle HR, Marino IR, Morelli F, Doria C, Aldrighetti L, McMichael J et al. Assessing risk in liver transplantation. Special reference to the significance of a positive cytotoxic crossmatch. *Ann Surg* 1996; 224:168-177.
38. Ploeg JP, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation - A multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55:807-813.
39. Falagas ME, Paya C, Ruthazer R, Badley A, Patel R, Wiesner R et al. Significance of cytomegalovirus for long term survival after orthotopic liver transplantation: a prospective derivation and validation cohort analysis. *Transplantation* 1998; 66:1020-1028.

## BIBLIOGRAFIA

40. Adler M, Gavaler j, Duquesnoy R, Fung JJ, Svanas G, Starzl TE et al. Relationship between diagnosis, preoperative evaluation and prognosis after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1988; 208:196-202.
41. Farges O, Saliba F, Farhamant H, Samuel D, Bismuth A, Reynes M et al. Incidence of rejection and infection after liver transplantation as a function of the primary disease: possible influence of alcohol and polyclonal immunoglobulins. *Hepatology* 1996; 23:240-248.
42. Tung BY, Farrell FJ, McCashland TM, Gish RG, Bacon BR, Keeffe EB et al. Lon-term follow-up after liver transplantation in patients with hepatic iron overlap. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:369-374.
43. Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, Malinchoc M, Grambsch PM, Langworthy AL et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short term survival based on repeated patient visits. *Hepatology* 1994; 20:126-134.
44. Rydning A, Schrupf E, Abdelnoor M, Elgjo K, Jenssen E. Factors of prognostic importance in primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:119-126.
45. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, LLudwig J, MacCarty RL, Hunter EB et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10:430-436.

## BIBLIOGRAFIA

46. Neuberger J, Altman DG, Polson R, Buckels J, Rolles K, Elias E et al. Prognosis after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Transplantation* 1989; 48:444-447.
47. Markus BH, Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Mazzaferro V, Klintmalm GB et al. Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. *New Eng J Med* 1989; 320:1709-1713.
48. Bonsel GJ, Klompaker IJ, van de Veer F, Habbema JD, Slooff MJ. Use of prognostic models for assessment of value of liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1990; 335:493-497.
49. Neuberger JM, Gunson BK, Buckels JA, Elias E, McMaster P. Referral of patients with primary biliary cirrhosis for liver transplantation. *Gut* 1990; 31:1069-1072.
50. Christensen E, Gunson B, Neuberger J. Optimal timing of liver transplantation for patients with primary biliary cirrhosis: use of prognostic modelling. *J Hepatol* 1999; 30:285-292.
51. Kim WR, Wiesner RH, Therneau TM, Poterucha JJ, Porayko MK, Evans RW et al. Optimal timing of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28:33-38.

## BIBLIOGRAFIA

52. Ricci P, Therneau TM, alinchoc M, Benson JT, Petz JL, Klintmalm GB et al. A prognostic model for the outcome of liver transplantation in patients with cholestatic liver disease. *Hepatology* 1997; 25:672-677.
53. Neuberger J, Gunson B, Komolmit P, Davies MH, Christensen E. Pretransplant prediction of prognosis after liver transplantation in primary sclerosing cholangitis using a Cox regression model. *Hepatology* 1999; 29:1375-1379.
54. Wright TL, Pereira B. Liver transplantation for chronic liver hepatitis. *Liver Transpl Surg* 1995; 1:30-42.
55. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Córdoba J, Arguello L, Carrasco D et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29:250-259.
56. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *New Eng J Med* 1996; 28:815-820.
57. Féray C, Caccamo L, Alexander GJM, Ducot B, Gugenheim J, Casanovas T et al. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; 117:619-625.

## BIBLIOGRAFIA

58. Berg T, Hopf U, Bechtein WO, Müller AR, Fukumoto T, Neuhaus R et al. Pretransplant virological markers hepatitis C virus genotype and viremia level are not helpful in predicting individual outcome after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1998; 66:225-228.
59. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, Everhart J, Zetterman R, Lake J et al. Predictors of patients and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28:823-830.
60. Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD, Berg CL, Iezzoni JC, Hahn YS et al. Hepatitis C-induced hepatic allograft injury is associated with a pretransplantation elevated viral replication rate. *Hepatology* 2000; 32:418-426.
61. Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD, Iezzoni JC, Sawyer RG, Hahn YS et al. Pretransplantation hepatitis C virus quasispecies may be predictive of outcome after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32:375-381.
62. Lerut J. Liver transplantation and HBsAg-positive postnecrotic cirrhosis: adequate immunoprophylaxis and delta virus co-infection as the significant determinants of long-term prognosis. *J Hepatol* 1999; 30:706-714.
63. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31:207-210.

## BIBLIOGRAFIA

64. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HWL, Goodman Z et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *New Eng J Med* 1999; 341:1256-1263.
65. Angus PW, Mc Caughan GW, Gane EJ, Crawford DH, Harley H. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides affective prophylaxis against psottransplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6:429-433.
66. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama S, Shimada K, Yamasaki S, Ozaki H et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Br J Surg* 1996; 83:1219-1222.
67. Busuttil RW, Farmer DG. The surgical treatment of primary hepatobiliary malignancy. *Liver Transpl Surg* 1996; 2(suppl):114-130.
68. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993; 218:145-151.
69. Tan K C, Rela M, Ryler SD, Rizzi PM, Karani J, Portman B et al. Experience of orthotopic liver transplantation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma of less than 8 cm in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1995; 82:253-256.

## BIBLIOGRAFIA

70. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Benasco C, Rafecas A, Xiol X et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology* 1997; 25:1485-1489.
71. Marsh JW, Dvorchik I, Subotin M, Balan V, Rakela J, Popechitelev EP et al. The prediction of risk of recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Hepatology* 1997; 26:444-450.
72. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the Tumor-Node-Metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998; 27:1572-1577.
73. Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Müller MJ. Identification of high and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997; 25:652-657.
74. Maggi U, Rossi G, Colledan M, Fassati LR, Gridelli B, Reggiani P et al. Child-Pugh score and liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25:1769-1770.



## BIBLIOGRAFIA

75. González FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:565-573.
76. Lake JR, Krom R, Belle S, and the NIDDK liver transplantation database. Predictors and outcome of early allograft dysfunction following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995; 22(4, pt 2):139A.
77. Ukah FO, Merhav H, Kramer D, Eghtesad B, Samini F, Frezza E et al. Early outcome of liver transplantation in patients with a history of spontaneous bacterial peritonitis. *Transplant Proc* 1993; 25:1113-1115.
78. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31:864-871.
79. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33:464-470.
80. Friedman LS, Martin P, Muñoz SJ. Liver function tests and the objective evaluation of the patient with liver disease. In: Zakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology. A text book of liver disease*. W.B. Saunders Company, 1996: 791-832.

## BIBLIOGRAFIA

81. Adam R, Azoulay D, Astarcioglu I, Chiche L, Bao YM, Bonhomme L et al. Limits of the MEGX test in the selection of livers grafts for transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25:1653-1654.
82. Oellerich M, Burdelski M, Ringe B, Wittekind C, Lamesch P, Lautz HU et al. Functional state of donor liver and early outcome of transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1575-1578.
83. Arrigoni A, Gindro T, Aimo G, Cappello N, Meloni A, Benedetti P et al. Monoethylglycinxylylidide test: a prognostic indicator of survival in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20:383-387.
84. Oellerich M, Burdelski M, Lautz H-U, Binder L, Pichlmayr R. Predictors of one year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14:1029-1034.
85. Oellerich M, Hartmann H, Ringe B, Burdelski M, Lautz H-U, Pichlmayr R. Assesment of prognosis in transplant candidates by use of Pugh-MEGX score. *Transplant Proc* 1993; 25:1116-1119.
86. Calmus Y, Conti F, Dousset B, Guerin C, Cherruau B, Abbas A et al. Assessment of liver function by lidocaine metabolism (MEGX formation) one year after transplantation. *Hepatology* 1993; 17:326A.

## BIBLIOGRAFIA

87. Potter JM, Hickman PE, Lynch SV, Henderson A, Wright M, Balderson G et al. Use of monoethylglycinexylidide as a liver function test in the liver transplant recipient. *Transplantation* 1993; 56:1385-1388.
88. Cuervas-Mons V, Millan I, Gavaler JS, Starzl TE, Van Thiel DH. Prognostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1986; 6:922-927.
89. Doyle HR, Marino IR, Jabbour N, Zetti G, McMichael J, Mitchell S et al. Early death or retransplantation in adults after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1994; 57:1028-1036.
90. González E, Rimola A, Navasa M, Andreu H, Grande L, García-Valdecasa JC et al. Liver transplantation in patients with non-biliary cirrhosis: prognostic value of preoperative factors. *J Hepatol* 1998; 28:320-328.
91. Rimola A, Gavaler JS, Schade RR, el-Lankany S, Starzl TE, Van Thiel DH. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987; 93:148-156.
92. Eckhoff DE, Pirsch JD, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Young CJ, Geffner SR et al. Pretransplant status and patient survival following liver transplantation. *Transplantation* 1995; 60:920-925.

## BIBLIOGRAFIA

93. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59:361-365.
94. Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, Doria C, McMichael J, Gayowski T et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1995; 22:1754-1762.
95. Starzl TE, Gordon RD, Tzakis AG, Staschak S, Fioravanti V, Broznick B et al. Equitable allocation of extrarenal organs: with special reference to the liver. *Transplant Proc* 1988; 20:131-138.
96. Gordon RD, Hartner CM, Casavilla A, Selby RR, Bronsther O, Mieles L et al. The liver transplant waiting list - A single center analysis. *Transplantation* 1991; 51:128-134.
97. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:829-838.
98. Hoofnagle JH, Lombardero M, Zeterman RK, Lake J, Porauko M, Everthart J et al. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1996; 24:89-96.

## BIBLIOGRAFIA

99. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57:469-472.
100. DiCecco SR, Wieners EJ, Wiesner RH, Southorn PA, Plevak DJ, Krom RAF. Assessment of nutritional status of patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:95-102.
101. Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology* 1999; 29:365-370.
102. Shields PL, Tang H, Neuberger JM, Gunson BK, McMaster P, Pirenne J et al. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation. *Transplantation* 1999; 68:530-535.
103. Van Thiel DH, Udani M, Schade RR, Sanghvi A, Starzl TE. Prognostic value of thyroid hormone levels in patients evaluated for liver transplantation. *Hepatology* 1985; 5:862-866.
104. Makowka L, Gordon TD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh J, Tzakis A et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:2378-2382.

## BIBLIOGRAFIA

105. Pruijm J, Van Woerden WF, Knol E, Klompmaker IJ, Bruijin KM, Persijn GG. Donor data in liver grafts with primary non-function: A preliminary analysis by the European Liver Registry. *Transplant Proc* 1989; 21:2383-2384.
106. Wall WJ. Predicting outcome after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:458-459.
107. Alexander JW, Vaughn WK. The use of "marginal" donors for organ transplantation. *Transplantation* 1991; 51:135-141.
108. Detre KM, Lombardero M, Belle S, Beringer K, Breen T, Daily OP et al. Influence of donor age on graft survival after liver transplantation - United Network for Organ Sharing Registry. *Liver Transpl Surg* 1995; 1:311-319.
109. Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 2001; 71:1765-1771.
110. Grande L, González FX, Manterola C, García-Valdecasa JC, Rimola A, Fuster J et al. Does donor age exclude liver grafting? *Transplant Proc* 1993; 25:3151-3153.
111. Wall WJ, Mimeault R, Grant DR, Bloch M. The use of older donor livers for hepatic transplantation. *Transplantation* 1990; 49:377-381.

## BIBLIOGRAFIA

112. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, Solomon H, Holman MJ, Gibbs JF et al. The use of marginal donors for liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53:383-386.
113. Emre S, Schwartz M, Altaca G, Sethi P, Fiel M, Guy S et al. Safe use of hepatic allografts from donor older than 70 years. *Transplantation* 1996; 62:62-65.
114. Adam R, Astaricoglu I, Azoulay D, Morino M, Bao YM, Castaing D et al. Age greater than 50 is not a contraindication for liver donation. *Transplant Proc* 1991; 23:2602-2603.
115. Adam R, Sánchez C, Astaricoglu I, Bismuth H. Deleterious effect of extended cold ischaemia time on the posttransplant outcome of aged livers. *Transplant Proc* 1995; 27:1181-1183.
116. Deschênes M, Forbes C, Tchervenkov J, Barkun J, Metrakos P, Tector J et al. Use of older livers is associated with more extensive ischemic damage on intraoperative biopsies during liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:357-361.
117. Sakai Y, Zhong R, García B, Wall WJ. Tolerance by old livers of prolonged periods of preservation in the rat. *Transplantation* 1993; 55:18-23.

## BIBLIOGRAFIA

118. Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, Abbasoglu O, Vodapally M, Goldstein RM et al. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62:1784-1787.
119. Kahn D, Gavaler JS, Makowka L, Van Thiel DH. Gender of donor influences outcome after orthotopic liver transplantation in adults. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1485-1488.
120. Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioglu I, Kafetzis I et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1538-1540.
121. Busquets J, Serrano T, Figueras J, Ramos E, Torras J, Rafecas A et al. Influencia de los hallazgos de la biòpsia post-reperfusion en la evolucion del injerto tras el trasplante hepático. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93:39-43.
122. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Solinger HW, Hoffman RM, Reed A, Knechtle SJ et al. The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary non-function after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51:157-163.
123. Kakizoe S, Yanaga K, Starlz TE, Demetris AJ. Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: considerations of preservation and early immunological injury. *Transplantation* 1990; 11:932-941.



## BIBLIOGRAFIA

124. Testa G, Goldstein RM, Netto G, Abbasoglu O, Brooks BK, Levy MF et al. Long term outcome of patients transplanted with livers from hepatitis C positive donors. *Transplantation* 1998; 65:925-929.
125. Vargas HE, Laskus T, Wang LF, Lee R, Radkowski M, Dodson F et al. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients who received hepatitis C virus-infected grafts. *Gastroenterology* 1999; 117:149-153.
126. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdova J, Rayón JM, Pastor M et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor populations. *Liver Transpl* 2001; 7:51-58.
127. Dodson SF, Issa S, Araya V, Gayowski T, Pinna A, Eghtesad B et al. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation* 1997; 64:1582-1584.
128. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Foco M, Castagneto M. Importance of donor blood chemistry data (AST, sodium serum) in predicting liver transplant outcome. *Transplant Proc* 1991; 23:2451-2452.
129. Briceno J, López-Cillero P, Rufian S, Diaz-Iglesias C, Solorzano G, Padillo J et al. Impact of marginal quality donors on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29:477-480.

## BIBLIOGRAFIA

130. Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Pérez Ferreiroa J, Mir J et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1996; 61:410-413.
131. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, Moras N, Ishii T, Lee MC et al. Influence of high serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:421-428.
132. Mimeault R, Grant D, Ghent C, Duff J, Wall W. Analysis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:3355.
133. Pillay P, Van Thiel DH, Gavaler JS, Starzl TE. Racial differences in organ donation, recipient diseases and survival following liver transplantation. *Transplant Proc* 2000; 21:3966-3967.
134. Clavien PA, Harvey PRC, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts: overview and synthesis of current studies. *Transplantation* 1992; 53:957-978.
135. Mirza DF, Gunson BK, Ferraz Neto BH, Mayer AD, Buckels JAC, McMaster P. Extended cold ischaemia is not associated with impaired graft function and biliary complications. *Hepatology* 1995; 22(4,pt2):139A.

## BIBLIOGRAFIA

136. Padbury RTA, Attard A, Mirza DF, Olliff S, Gunson BK, Mayer AD et al. Extended preservation of the liver with UW solution - Is it justifiable. *Transplantation* 1994; 57:1490-1493.
137. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H et al. Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg* 1989; 209:211-218.
138. Thurman RG, Bunzendahl H, Lemasters JJ. Role of sinusoidal lining cells in hepatic reperfusion injury following cold storage and transplantation. *Sem Liver Dis* 1993; 13:93-100.
139. McCaughan GW, Herkes R, Powers B, Rickard K, Gallagher ND, Thompson JF et al. Thrombocytopenia post liver transplantation. *J Hepatol* 1992; 16:16-22.
140. Takaya S, Bronsther O, Iwaki I, Nakamura K, Abu-Elmagd K, Yagihashi A et al. The adverse impact on liver transplantation of using positive cytotoxic crossmatch donors. *Transplantation* 1992; 53:400-406.
141. Marino IR, Weber T, Kang YG, Esquivel CO, Starzl TE, Duquesnoy R. HLA alloimmunization and blood requirements in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:789-791.

## BIBLIOGRAFIA

142. Takaya S, Iwaki Y, Starlz TE. Liver transplantation in positive cytotoxic crossmatch cases using FK506, high doses steroids and prostaglandin E1. *Transplantation* 1992; 54:927-929.
143. Edwards EB, Roberts JP, McBride MA, Schulak JA, Hunsincker LG. The effect of the volume of procedures at transplantation centers on mortality after liver transplantation. *New Eng J Med* 1999; 341:2049-2053.
144. Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, Ruthazer R, Werner BG, The Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. Effect of cytomegalovirus infection status on first-year mortality rates among orthotopic liver transplant recipients. *Ann Int Med* 1997; 126:275-279.
145. Rufí G. Estudio prospectivo de la infección por citomegalovirus y virus herpes simple en pacientes receptores de trasplante hepático. *Tesi doctoral*. 1994.
146. Berenguer J, Parrilla P. *Trasplante hepático*. 1 ed. Madrid: Elba,S.A., 1999.
147. Haydon GH, Neuberger J. Liver transplantation of patients in end-stage cirrhosis. *Baillière's Clin Gastroenterol* 2000; 14:1049-1073.
148. Demetrius AJ, Batts KP, Dhillon AP, Ferrell L, Fung J, Geller SA et al. Banff scheme for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25:658-663.

## BIBLIOGRAFIA

149. Cuervas-Mons V, Martínez AJ, Dekker A. Adult liver transplantation: an analysis of the cause of death in 40 consecutives cases. *Hepatology* 1986; 6:495-501.
150. Barkholt L, Ericzon BG, Tollemar J, Malmborg AS, Ehrnst A, Wilczek H et al. Infections in human liver recipients: different patterns early and late after transplantation. *Transplant Int* 1993; 6:77-84.
151. Wade J, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infection after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995; 21:1328-1336.
152. George DL, Arnow PM, Fox AS, Baker AL, Thistlethwaite JR, Emond JC et al. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Reviews Infect Dis* 1991; 13:387-396.
153. Gayowski T, Marino IR, Singh N, Doyle H, Wagener M, Fung JJ et al. Orthotopic liver transplantation in high risk patients; risk factors associated with mortality and infectious morbidity. *Transplantation* 1998; 27:499-504.
154. Arnow PM, Carandang GC, Zabner R, Irwin ME. Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1996; 22:997-1003.

## BIBLIOGRAFIA

155. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD et al. Risk factors for invasive fungal infection complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994; 170:644-652.
156. Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP, Markin RS, Patil KD, Shaefer MS et al. Fungal disease in liver transplant recipient: a multivariate analysis of risk factors. *Transplant Proc* 1991; 23:1517-1519.
157. Snyderman DR, Werner BG, Dougherty NN, Griffith J, Rubin RH, Dienstag JL et al. Cytomegalovirus immune globuline prophylaxis in liver transplantation. A randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 1993; 119:984-991.
158. Winston DW, Wirin D, Shaked A, Busuttill RW. Randomised comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long-term cytomegalovirus prophylaxis in liver transplant recipients. *Lancet* 1995; 346:69-74.
159. Todo S, Makowka L, Tzakis AG, Marsh JWJ, Karrer FM, Armany M et al. Hepatic artery in liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:2406-2411.
160. Buckels JA, Tisone G, Gunson BK, McMaster P. Low haematocrit reduces hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:2460-2461.

## BIBLIOGRAFIA

161. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, Chevallier M, Elliott M, Baulieux J et al. Pilot study of the combination of interferon alpha and ribavirin as therapy of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 26:500-504.
162. Hubscher SG, Elias E, Buckels JA, Mayer AD, Mc Master P, Neuberger JM. Primary biliary cirrhosis: histological evidence of recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 1993; 18:173-184.
163. Balan V, Batts KP, Porayko MK, Krom RA, Ludwig J, Wiesner RH. Histological evidence of recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 1993; 18:1392-1398.
164. Dmitrewski J, Hubscher SG, Mayer AD, Neuberger JM. Recurrence of primary biliary cirrhosis in the liver allograft: the effect of immunosuppression. *J Hepatol* 1996; 24:253-257.
165. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary esclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30:1121-1127.
166. Narumi S, Hakamada K, Sasaki M, Freise CE, Stock PG, Roberts JP et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: rejection and recurrence. *Transplant Proc* 1999; 31:1955-1956.

## BIBLIOGRAFIA

167. Lee RG. Recurrence of alcoholic liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997; 3:292-295.
168. Valls C, Figueras J, Jaurrieta E, Sancho C, Domínguez J, Benasco C et al. Hepatocellular carcinoma: ionized oil-CT TNM classification. *AJR* 1996; 167:477-481.
169. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-649.
170. Parrilla P, Sánchez-Bueno F, Figueras J, Jaurrieta E, Mir J, Margarit C et al. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1112 liver transplants. *Transplantation* 1999; 67:1214-1217.
171. Fabregat J, Fradera R, Figueras J, Rafecas A, Torras J, Martínez-LaCasa J et al. Hepatic allograft rejection under quadruple immunosuppressive regimen with cyclosporina A in liver transplantation: incidence of viral and fungal infection. *Transplant Proc* 1994; 26:2697-2699.
172. Johnson PJ, MacFarlane IG, Alvarez F, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs A et al. Meeting report. International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993; 18:998-1005.



## BIBLIOGRAFIA

173. Ricart W, González-Huix F, Conde V, y Grup per l'Avaluació de la Composició Corporal de la Població de Catalunya. Valoración del estado de nutrición a través de la determinación de los parámetros antropométricos: nuevas tablas en la población laboral de Cataluña. *Med Clin* 1993; 100:681-691.
174. Hepner GW, Vesell ES. Assessment of aminopyrine metabolism in man by breath analysis after oral administration of <sup>14</sup>C-aminopyrine. *N Eng J Med* 1974; 291:1384-1388.
175. Oellerich M, Raude E, Burdelski M, Schulz M, Schmidt FW, Ringe B et al. Monoethylglycinexylidide formation kinetics: A novel approach to assessment of liver function. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:845-853.
176. Stratta RJ, Shaeffer MS, Markin RS, Wood RP, Langnas AN, Reed EC et al. Cytomegalovirus infection and disease after liver transplantation: an overview. *Dig Dis Sci* 1992; 37:673-688.
177. European FK506 multicenter liver study group. Randomized trial comparing tacrolimus and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994; 344:423-428.
178. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BWJ, Starzl TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 1985; 202:401-407.

## BIBLIOGRAFIA

179. Rubin RH. Cytomegalovirus disease and allograft loss after organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1998; 26:871-873.
180. Ustinov J, Liginov R, Bruggeman C, Suni J, Hayry P, Lautenschlager I. CMV-induced class II antigen expression in various rat organs. *Transplant Int* 1994; 7:302-308.
181. Koskinen PK. The association of the induction of vascular heart adhesion molecule-1 with cytomegalovirus antigenemia in human heart allografts. *Transplantation* 1993; 56:1103-1108.
182. Magnan A, Mege JL, Escallier JC, Brisse J, Capo C, Reynaud M et al. Balance between alveolar macrophage IL-6 and TGF-beta in lung-transplant recipients. Marseille and Montreal lung transplant group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1431-1436.
183. Lemstrom K, Koskinen P, Krogerus L, Daemen M, Bruggeman C, Hayry P. Cytomegalovirus antigen expression, endothelial cell proliferation, and intimal thickening in rat cardiac allografts after cytomegalovirus infection. *Circulation* 1995; 92:2594-2604.
184. Toyoda M, Galfayan K, Galera OA, Petrosian A, Czer LS, Jordan SC. Cytomegalovirus infection induces anti-endothelial cell antibodies in cardiac and renal allograft recipients. *Transplant Immunol* 1997; 5:104-111.

## BIBLIOGRAFIA

185. Paya CV, Hermans PE, Washington JA2, Smith TF, Anhalt JP, Wiesner RH et al. Incidence, distribution and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver trasplantations. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:555-564.
186. Barkholt LM, Ericzon BG, Ehrnst A, Forsgren M, Andersson JP. Cytomegalovirus infection in liver transplant patients: incidence and outcome. *Transplant Proc* 1990; 22:235-237.
187. Paya CV, Wies RH, Hermans PE, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, Krom RA et al. Risk factors for cytomegalovirus and severe bacterial infections following liver transplantation: a prospective multivariate time-dependent analysis. *J Hepatol* 1993; 18:185-195.
188. Singh N, Dummer JS, Kusne S, Breinig MK, Armstrong JA, Makowka L et al. Infections with cytomegaluvirus and other herpesviruses in 121 liver transplant recipients. *J Infect Dis* 1988; 158:124-131.
189. Marin E, Wiesner RH, Porayko MK. Cytomegalovirus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1991; 13 (suppl 2):S50.
190. Paya CV, Hermans PE, Wiesner RH, Ludwig J, Smith TF, Rakela J et al. Cytomegalovirus hepatitis in liver transplantation: prospective analysis of 93 consecutive orthotopic liver transplantations. *J Infect Dis* 1989; 160:752-758.

## BIBLIOGRAFIA

191. De Otero J, Gavaldà J, Murio E, Vargas V, Calicó I, Llopart Ll et al. Cytomegalovirus disease as a risk factor for graft loss and death after orthotopic liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1998; 26:865-870.
192. Rook AH. Interactions of cytomegalovirus with the human immune system. *Rev Infect Dis* 1988; 10(suppl 3):S460-467.
193. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *N Eng J Med* 1998; 338:1741-1751.
194. Candinas D, Gunson BK, Nightingale P, Hubscher S, McMaster P, Neuberger JM. Sex mismatch as a risk factor for chronic rejection of liver allografts. *Lancet* 1995; 346:1117-1121.
195. Evans PC, Soin A, Wreghitt TG, Taylor CJ, Wight DG, Alexander GJ. An association between cytomegalovirus infection and chronic rejection after liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69:30-35.
196. Martin L, Sin A, Kantelib B, Mougin C, Heyd B, Miguet JP et al. Obliterative arteriopathy in chronic rejection after hepatic transplantation. Search of cytomegalovirus genome by in situ hybridization and viral antigens by immunohistochemistry. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21:259-264.

## BIBLIOGRAFIA

197. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Jalanko H, Loginov R, Salmela K, Taskinen E et al. Persistent cytomegalovirus in liver allografts with chronic rejection. *Hepatology* 1997; 25:190-194.
198. Evans PC, Coleman N, Wreghitt TG, Wight DG, Alexander GJ. Cytomegalovirus infection of bile duct epithelial cells, hepatic artery and portal venous endothelium in relation to chronic rejection of liver grafts. *J Hepatol* 1999; 31:913-920.
199. Martelius T, Krogerus L, Höckerstedt K, Bruggeman C, Lautenschlager I. Cytomegalovirus infection is associated with increased inflammation and severe bile duct damage in rat liver allografts. *Hepatology* 1998; 27:996-1002.
200. Manez R, White LT, Linden P, Kusne S, Martin M, Kramer D et al. The influence of HLA matching on cytomegalovirus hepatitis and chronic rejection after liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55:1067-1071.
201. Paya CV, Wiesner RH, Hermans PE, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, Krom RA et al. Lack of association between cytomegalovirus infection, HLA matching and the vanishing bile duct syndrome after liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16:66-70.
202. Ho M. Observation from transplantation contributing to the understanding of pathogens of CMV infection. *Transplant Proc* 1991; 23(suppl 3):104-109.

## BIBLIOGRAFIA

203. Rosen HR, Corless CL, rabkin J, Chou S. Association of cytomegalovirus genotype with graft rejection after liver transplantation. *Transplantation* 1998; 27:1627-1631.
204. Rosen HR, Chou S, Corless CL, Gretch DR, Flora KD, Boudousquie A et al. Cytomegalovirus viremia: risk factor for allograft cirrhosis after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 1997; 15:721-726.
205. Mattila PS, Aalto SM, Heikkila L, Mattila S, Nieminen M, Auvinen E et al. Malignancies after heart transplantation: presence of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus. *Clin Transplant* 2001; 15:337-342.
206. Paul LC. Chronic allograft nephropathy: an update. *Kidney Int* 1999; 56:783-793.
207. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261:3561-3566.
208. Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP, Storch GA, Anderson D, Raab S et al. Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Washington University Lung Transplantation Group. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1017-1023.

## BIBLIOGRAFIA

209. Furukawa H, Kusne S, Abu-Elmagd K, Green M, Reyes J, Starzl TE et al. Effect of CMV serology on outcome after clinical intestinal transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28:2780-2781.
210. Hirata M, Terasaki PI, Cho YW. Cytomegalovirus antibody status and renal transplantation: 1987-1994. *Transplantation* 1996; 62:34-37.
211. The Cardiac Transplant Research Database Group. Cytomegalovirus after heart transplantation. Risk factors for infection and death: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13:394-404.
212. Keenan R J, Lega ME, Dummer JS, Paradis IL, Dauber JH, Rabinowich H et al. Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation* 1991; 51:433-438.
213. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The oral ganciclovir international transplantation study group. *Lancet* 1997; 350:1718-1719.
214. Rubin RH. Preemptive therapy in immunocompromised hosts. *N Eng J Med* 1991; 324:1057-1059.

## BIBLIOGRAFIA

215. Rayes N, Seehofer D, Schmidt CA, Oettle H, Muller AR, Steinmuller T et al. Prospective randomized trial to assess the value of preemptive oral therapy for CMV infection following liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72:881-885.
216. Brennan DC, Garlock KA, Lippmann BJ, Buller RS, Gaudreaults-Keener M, Lowell JA et al. Polymerase chain reaction-triggered preemptive or deferred therapy to control cytomegalovirus-associated morbidity and costs in renal transplants patients. *Transplant Proc* 1997; 29:809-811.
217. Singh N, Yu VL, Mieles L, wagener MM, Miner RC, Gayowski T. High dose acyclovir compared with short course preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Ann Int Med* 1994; 120:375-381.



## IV. ANNEX



ABREVIATURES

CHC: carcinoma hepatocel·lular

UNOS: United Network for Organ Sharing

CMV: citomegalovirus

MEGX: monoetilglicinxylidide

PCT: plec cutani del tríceps

PMB: perímetre muscular del braç

Nre: nombre

DE: desviació estàndard

TNM: Tumor Node Metastasis