

Retrasplante hepático. Primer reporte en México

Federico Mendoza-Sánchez, Roberto Herrera-Rodríguez, Carlos López-Bañuelos,
Omar Romero-Beltrán, Ricardo Navarro-López, José Ramírez-Ramos

Resumen

Introducción: La única opción terapéutica para pacientes con falla del injerto hepático es el retrasplante. En México todavía es escaso el número de trasplantes hepáticos y menos aún de retrasplantes.

Caso clínico: Hombre de 32 años de edad, transplantado inicialmente por cirrosis hepática secundaria a colangitis esclerosante primaria y virus de la hepatitis C y retransplantado después a los cuatro meses 18 días por rechazo severo del injerto que no respondió a inmunosupresión de rescate. El paciente estuvo en buen estado y su evolución fue satisfactoria después de tres años cuatro meses. Describimos su evolución clínica.

Palabras clave: Retrasplante hepático, trasplante hepático.

Summary

Background: The only therapeutic option for patients with hepatic graft failure is retransplant. In Mexico, the number of hepatic transplants is scarce and is even less for retransplants. There are no reports of patients with good results after hepatic retransplant. Here we present the first published case.

Clinical case: We present the case of a 32-year-old male who was transplanted initially for secondary hepatic cirrhosis, sclerosing primary cholangitis and hepatitis C and retransplanted 4 months and 18 days later for severe rejection of the transplant that did not respond to rescue immunosuppressant therapy. After 3 years, 4 months and 4 days the patient shows a good general status. We describe the patient's clinical evolution.

Key words: Hepatic retransplant, hepatic transplant.

Introducción

El retrasplante hepático es el único tratamiento para la falla irreversible del injerto hepático y representa 10 a 22 % de la actividad del trasplante hepático en el mundo.¹⁻¹⁰ En México es todavía exiguo el número de trasplantes hepáticos y, por consiguiente, el de retrasplantes.¹¹

La situación del retrasplante es complicada pues implica aspectos financieros y éticos, ya que el retrasplante es costoso y disminuye la posibilidad de acceso de otros pacientes a un trasplante debido a que la demanda de injertos hepáticos es mucho mayor que la oferta.¹² La decisión de realizarlo depende prácticamente de dos consideraciones: el riesgo quirúrgico y la posibilidad de sobrevida del paciente a largo plazo.¹³

Los factores asociados a los resultados del retrasplante han sido analizados^{1,3,14} y se han publicado series de pacientes retransplantados¹⁵ y propuestas de modelos de riesgo.⁶

Existen diferencias en los resultados en la forma de realizarlos: los electivos muestran curvas de sobrevida similares a los trasplantes de primera vez y en la situación de emergencia los resultados son menores y son considerados con precaución si no hay contraindicación.^{12,13,15}

Aun cuando la sobrevida de los injertos y pacientes retransplantados son menores que en el primer injerto^{2,16,17} (cerca a 50 % a los cinco años⁴), el retrasplante hepático ha mejorado dramáticamente la expectativa de sobrevida de muchos pacientes.

Caso clínico

Hombre de 32 años de edad quien ingresó a protocolo de trasplante hepático por diagnóstico de cirrosis hepática secundaria a colangitis esclerosante primaria y virus de la hepatitis C sin datos de malignidad, con estadio hepatofuncional B de Child-Pugh.

El trasplante ortotópico hepático fue realizado sin complicaciones mayores. La evolución posoperatoria fue satisfactoria y el paciente fue egresado al décimo quinto día. A los tres meses de posoperatorio presentó datos de rechazo hepático caracterizado por prurito, ictericia y elevación de las pruebas de funcionamiento hepático, con BT 5.1 mg/dl, BD 4.4 mg/dl, BI 0.6 mg/dl, AST 408 U/l, ALT 702 U/l y niveles de ciclosporina de 99 ng/ml.

Unidad de Trasplantes, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

Solicitud de sobretiros:

Federico Mendoza-Sánchez.
Av. Puerta de Hierro 5150, 303-C,
Col. Plaza Corporativa Zapopan,
45116 Zapopan, Jalisco, México.
Tel.: (33) 3661 8019.
E-mail: fmtransplant@hotmail.com

Recibido para publicación: 06-02-2007

Aceptado para publicación: 17-10-2007

La biopsia hepática demostró rechazo agudo grado II, colestasis importante no obstructiva de la vía biliar extrahepática, no hepatocitaria sino intraparenquimatosa, probable inicio de rechazo crónico. La terapia de rescate implementada consistió en incrementar la dosis de ciclosporina en microemulsión a niveles de 250 ± 50 ng/ml; se substituyó la azatioprina por mofetilmicofenolato a dosis de 2 g/día, se administraron tres ciclos de 1 g de metilprednisolona al día. Por la nula respuesta a la modificación de la inmunosupresión y al primer ciclo de esteroides contra el rechazo, se sustituyó ciclosporina por FK-506 a dosis de 12 ng/dl y se administraron tres ciclos de metilprednisolona.

El gammagrama de flujo biliar demostró captación deficiente con eliminación pobre del fármaco; compatible con daño hepatocelular y, por colangiorresonancia magnética fue posible apreciar ausencia de dilatación de la vía biliar intra y extrahepática y probable daño hepatocelular difuso. La biopsia hepática demostró colestasis intrahepática funcional y rechazo crónico GII. La elevación de las pruebas de funcionalidad hepática fue paulatina hasta alcanzar cifras de BT 49.3 mg/dl, BD 48.4 mg/dl, BI 0.9 mg/dl, ALT 545 U/l, AST 297 U/l, fosfatasa alcalina 942 U/l, DHL 1071 mg/dl, albúmina 3.21 g/dl, TP 14.2"/14", TPT 39.3"/37", PCR cualitativo VHC negativo.

El retrasplante se realizó tres meses y medio después del primer trasplante. Se encontró el injerto con trombosis crónica de la arteria hepática y estenosis de la anastomosis hepatoyeyunal. El posoperatorio fue tórpido y el paciente requirió cinco reintervenciones por sangrado secundario a trastornos de coagulación. El esquema inmunosupresor fue iniciado con metilprednisolona a dosis de 2 mg/kg y descenso paulatino hasta dosis final al séptimo día de 0.3 mg/kg y posteriormente prednisona a 0.2 mg/kg/día, FK-506 para mantener niveles de 12 ng/dl y mofetilmicofenolato 2 g/día. La dosis de FK-506 se disminuyó a 8 ng/dl debido a incremento en los azoados con niveles séricos de urea de 203 mg/dl, creatinina de 1.3 mg/dl e hiperglucemia persistente. Se sustituyó mofetilmicofenolato por rapamicina a dosis de 5 mg/día.

El paciente presentó restricción pulmonar derecha por paquipleuritis crónica y pseudoquistes de retención en cavidad pleural derecha y mediastino. Fue manejado con toracocentesis y toracotomía para decorticación pulmonar, después presentó convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias a toxoplasmosis cerebral y tuvo buena respuesta clínica y tomográfica con pirimetamina a dosis de 25 mg cada ocho horas, clindamicina 900 mg cada ocho horas, trimetoprim 300 mg cada ocho horas y sulfametoazol 1.5 g cada ocho horas. Además, presentó herpes simple bucal y nuevo incremento en las pruebas de funcionamiento hepático con valores de BT 13 mg/dl, BD 11.8 mg/dl, AST 171 U/l, ALT 155 U/l, GGT 785 U/l, albúmina 2.61 mg/dl, TP 17.3"/12.3", TPT 47.3"/33.60", con reporte en la nueva biopsia hepática de ductos, vasos y tejido conectivo portales normales, placa limitante íntegra, arquitectura lobulillar preservada, discreta colestasis focal, sinusoides y venas centrales normales, sin evidencia de rechazo.

Al esquema terapéutico se agregó aciclovir a dosis de 400 mg cada seis horas, desapareció el herpes bucal y mejoraron las pruebas de funcionamiento hepático: BT 2 mg/dl, BD 1.4 mg/dl, AST 21 U/l, ALT 30 U/l, GGT 359 U/l, fosfatasa alcalina 353 U/l, TP 14"/12.", TPT 31"/33". El paciente fue egresado 100 días después del retrasplante y se reintegró a la vida laboral. Su evolución fue buena hasta tres años cuatro meses después, cuando dejó adherirse al tratamiento inmunosupresor debido a severa depresión psicológica (fallecimiento de su madre) por lo que perdió el injerto sin haber sido posible otro retrasplante.

Discusión

El retrasplante hepático es un procedimiento que requiere mayor experiencia clínicocirúrgica, ya que comúnmente se realiza en pacientes con grave deterioro de la función hepática y en general de su estado físico; pero en ciertos casos constituye una opción de vida para estos enfermos. Su realización es controvertida ya que los resultados son inferiores a los del primer injerto y dependen en gran medida de la disposición de órganos cadávericos. Aun cuando el retrasplante hepático representa 10 a 22 % de la actividad del trasplante hepático en el mundo,¹⁻¹⁰ en nuestros casos ha ocurrido en 1.9 %. Los retrasplantes son más frecuentes en los pacientes pediátricos que en los adultos.¹⁸

Las causas más comunes de retrasplante son disfunción primaria del injerto, trombosis de la arteria hepática (principalmente en trasplante pediátrico), rechazo crónico y enfermedades recurrentes.¹⁹⁻²² Todas las enfermedades hepáticas causantes de un trasplante hepático pueden recurrir en el injerto transplantado²³ y propiciar un retrasplante. Otras causas incluyen rechazo agudo, complicaciones biliares, trombosis de la vena porta, rechazo hiperagudo y desórdenes linfoproliferativos postrasplante.⁹ La colangitis esclerosante y la recurrencia de la hepatitis C en el injerto (ambas causas de enfermedad primaria en este paciente no influyeron significativamente en el resultado de su sobrevida) son causas menos frecuentes de retrasplante (5.7 y 8.5 %, respectivamente).^{5,6}

Se han establecido varios factores para determinar la asociación a un menor resultado del retrasplante. Doyle y colaboradores determinaron siete independientes asociados a la falla del injerto: edad y sexo de los donantes (mayor edad y sexo femenino), edad del receptor (mayor edad), falla renal, hiperbilirrubinemia extrema e inmunosupresión primaria (la ciclosporina ha sido relacionada con mayor falla del injerto que el tacrolimus).¹⁵ Otros autores incluyen intervalo del retrasplante (mayor en los retrasplantes urgentes que en los electivos),^{3,6} número total de injertos,^{5,6} estado del receptor y estado preoperatorio de asistencia ventilatoria del receptor.^{2,5,6} El estado preoperatorio de asistencia ventilatoria del receptor es la causa de mayor significado para predecir la sobrevida de los pacientes retrasplantados.⁶

La sepsis, principalmente por infecciones fungales, es la causa más frecuente de mortalidad (44 %) y es ocasionada por la

mayor inmunosupresión ocasionada en los pacientes.¹⁵ Aunque nuestro paciente presentó toxoplasmosis cerebral y hepatitis por herpes bucal, ambas infecciones cedieron con tratamiento específico. El rechazo crónico irreversible y la hiperbilirrubinemia extrema de 48 mg/dl preoperatorios no afectaron el resultado del retrasplante, sin embargo, el paciente perdió nuevamente su injerto trasplantado debido a falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor. Este retrasplante hepático exitoso representó un logro importante para el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Referencias

1. Mora NP, Klintmalm GB, Cofer JB, Poplawski SS, Goldstein RM, Gonwa TA, et al. Results after liver retransplantation (RETx): a comparative study between "elective" vs "nonelective" RETx. *Transplant Proc* 1990;22:1509-1511.
2. Morel P, Rilo HL, Tzakis AG, Todo S, Gordon RD, Starzl TE. Liver retransplantation in adults: overall results and determinant factors affecting the outcome. *Transplant Proc* 1991;23:3029-3031.
3. Powelson JA, Cosimi AB, Lewis WD, Rohrer RJ, Freeman RB, Vacanti JP, et al. Hepatic retransplantation in New England: a regional experience and survival model. *Transplantation* 1993;55:802-806.
4. D'Alessandro AM, Ploeg RJ, Knechtle SJ, Pirsch JD, Stegall MD, Hoffmann R, et al. Retransplantation of the liver: a seven-year experience. *Transplantation* 1993;55:1083-1087.
5. Wong T, Devlin J, Rolando N, Heaton N, Williams R. Clinical characteristics affecting the outcome of liver retransplantation. *Transplantation* 1997;64:878-882.
6. Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, Morrissey M, Farmer DG, Farmer DA, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg* 1997;226:408-420.
7. Yoong KF, Gunson BK, Buckels JA, McMaster P, Mayer AD. Repeat orthotopic liver transplantation in the 1990s: is it justified? *Transplant Int* 1998;11(suppl 1):S221-S223.
8. Kumar N, Wall WJ, Grant DR, Bloch M, Ghent CN, Adams PC, et al. Liver retransplantation. *Transplant Proc* 1999;31:541-542.
9. Sánchez-Bueno F, Acosta F, Ramírez P, Robles R, Rodríguez JM, Munitiz V, et al. Incidence and survival rate of hepatic retransplantation in a series of 300 orthotopic liver transplants. *Transplant Proc* 2000;32:2671-2672.
10. Facciuto M, Heidt D, Guerrera J, Bodian CA, Miller CM, Emre S, et al. Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality. *Liver Transplant* 2000;6:174-179.
11. Centro Nacional de Trasplantes. Informe de Rendición de Cuentas de la Administración Pública Federal 2000-2006. México: Registro Nacional de Trasplantes, Centro Nacional de Trasplantes, Secretaría de Salud de México, 2006.
12. Ubel PA, Arnold RM, Caplan AL. Rationing failure: the ethical lessons of the retransplantation of scarce vital organs. *JAMA* 1993;270:2469.
13. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delwart D, Castaing D, Adam R, et al. Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis. *Ann Surg* 2002;236:713-721.
14. Knechtle S, D'Alessandro A, Reed A, Sollinger H, Pirsch J, Belzer F, et al. Liver retransplantation: the University of Wisconsin experience. *Transplant Proc* 1991;23:1955.
15. Doyle HR, Marino IR, Jabbour N, Zetti G, McMichael J, Mitchell S, et al. Early death or retransplantation in adults after orthotopic liver transplantation. Can outcome be predicted? *Transplantation* 1994;57:1028-1036.
16. Shaw BW, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Hepatic retransplantation. *Transplant Proc* 1985;17:264.
17. Evans R, Manninen D, Dong F, McLynne D. Is retransplantation cost effective? *Transplant Proc* 1993;25:1694-1696.
18. López-Santamaría M, Gámez M, Murcia J, Diez-Pardo JA, Leal N, Frauca E, et al. Prognostic factors in pediatric liver transplantation. Multivariate analysis. *Cir Pediatr* 2003;16:175-180.
19. Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, et al. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplant Proc* 2001;33:1486-1487.
20. Wang ZF, Liu C. Liver retransplantation: indications and outcomes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3:175-178.
21. Adani GL, Baccarani U, Risaliti A, Sainz-Barriga M, Lorenzin D, Costa G, et al. A single-center experience of late retransplantation of the liver. *Transplant Proc* 2005;37:2599-2600.
22. Varotti G, Grazi GL, Vetrone G, Ercolani G, Cescon M, Del Gaudio M, et al. Causes of early acute graft failure after liver transplantation: analysis of a 17-year single-centre experience. *Clin Transplant* 2005;19:492-500.
23. Meneu-Díaz JC, Vicente E, Moreno-González E, Jiménez C, Nuno J, López-Hervas P, et al. Indications for liver retransplantation: 1087 orthotopic liver transplantations between 1986 and 1997. *Transplant Proc* 2002;34:306.