

EDITORIAL

Un poco de historia sobre el trasplante hepático

RESUMEN

Se relata un poco de la historia de los trasplantes de órganos sólidos en humanos y cómo se fueron venciendo los obstáculos y cómo de unos hallazgos, se obtenía información para otros experimentos. Algo importante en este relato es cómo el conocer todos los investigadores acerca del trabajo de colegas en diferentes partes del mundo, aceleró el poder llevar a buen término el trabajo de cada uno de ellos, redundando todo esto en nuevas alternativas de tratamiento para seres humanos que estaban condenados a morir a corto plazo, y asimismo, cómo los conocimientos y éxitos obtenidos con el trasplante de un órgano, el riñón, ayudaron para poder hacer con éxito trasplantes de hígado, corazón y pulmón. Por supuesto que también nos ayuda esta historia para conocer cómo fuimos entrando al trasplante de hígado hasta lograr que en la actualidad sólo sea una más de las operaciones “grandes” como las que hacemos por cáncer de páncreas, cáncer de esófago, hipertensión portal hemorrágica y reconstrucción de las vías biliares por nombrar algunas.

Palabras clave. Trasplante de órganos sólidos. Trasplante de hígado.

Todo el escenario en relación con los trasplantes clínicos de órganos que existe en la actualidad se construyó “entre 1955 y 1967”, en un pequeño número de centros hospitalarios tanto en Europa como en Inglaterra y Norteamérica.

Según el historiador de Glasgow, David Hamilton, se pueden rastrear los trasplantes de órganos mayores con excepción del hígado desde principios de 1900. El trasplante hepático se empieza a mencionar en la literatura médica mundial hasta 1955. El primer informe fue en una revista llamada *Transplantation Bulletin* que fue el antecesor del actual *Journal* llamado *Transplantation*. En este artículo de una sola página, Stuart Welch, del colegio médico de Albany, describió la colocación de un hígado auxiliar en la canaladura parietocólica derecha de un perro sin alterar la anatomía del hígado del recipiente. En 1957 el Dr. Welch dio una conferencia magistral sobre esta cirugía experimental,

durante una visita a la Universidad de Miami donde el Dr. Thomas Starzl era Residente de Cirugía General. Starzl también había estado trabajando experimentalmente sobre esta área y había encontrado que la sangre del hígado era muy importante que llegara por la porta, ya que traía hormonas hepatotróficas como la insulina y él creía en ello debido a la evidencia que había obtenido haciendo experimentos en perros mediante la fistula de Eck quitando el flujo portal hepático y regresando dicho flujo al hígado y viendo las alteraciones que se llevaban a cabo en esta glándula con estas desviaciones de flujo sanguíneo.

El Dr. Thomas Starzl, para seguir con esos estudios metabólicos, había decidido e ideado que en lugar de colocar un trasplante auxiliar en un perro, debería quitar el hígado completo del recipiente y poner uno nuevo con el fin de tener un hígado denervado sin colaterales de manera que se pudiera

realmente apreciar la influencia de flujo portal hepático sobre esta glándula. Al principio como era probablemente de esperarse, ninguno de los animales sobrevivió a la operación hasta que esto se consiguió finalmente en junio de 1958, tiempo en el cual el Dr. Starzl se cambia de la Universidad de Miami a la Universidad Northwestern de Chicago.

Algo que le llamó mucho la atención es que cualquier alteración del flujo portal hepático a estos hígados resultaba en una reducción en la sobrevida en forma importante; y aunque estos hallazgos eran congruentes con la hipótesis original de que el flujo esplácnico venoso contenía sustancias importantes para la regeneración hepática, la controversia no se resolvió totalmente por los siguientes 15 años.

Desde ese tiempo el Dr. Starzl se había propuesto iniciar una clínica que se dedicara a estudiar el trasplante hepático clínico y estos

estudios los pudo llevar a cabo gracias a que el Dr. Loyal Davis le había conseguido una beca que se le otorgó poco antes de la Navidad de 1958.

Starzl ignoraba que en la Universidad de California de Los Angeles, desde 1956, el Dr. Jack Cannon había estado haciendo experimentos de intercambio de hígados entre perros y que los había publicado en 1956 en el *Transplantation Bulletin*, que era el mismo donde Welch había publicado un año antes lo de su trasplante hepático auxiliar. También se enteró que a principios de 1959 un grupo encabezado por el Dr. Francis D. Moore, de Boston, había también empezado el trasplante hepático en perros en el Hospital Peter Bent Brigham desde junio o julio de 1958, al mismo tiempo que Starzl lograba el primer caso exitoso. En 1960 se encontraron el Dr. Francis D. Moore y el Dr. Starzl en una reunión del *American Surgical Association* donde se estuvieron discutiendo sus experiencias y para entonces se habían ya hecho 111 trasplantes hepáticos en perros, de los cuales 31 eran de Boston y 80 de Chicago. Los resultados se publicaron separadamente en 1960 en diferentes revistas médicas.

Por esa época se aprendió de los dos prerequisites que eran indispensables para la sobrevivencia de los perros una vez que se llevaba a cabo el trasplante hepático y que se identificaron tanto en Boston como en Chicago. El primer requisito fue el prevenir la lesión isquémica del injerto y esto se había logrado en Boston sumergiendo el hígado que se iba a colocar en solución salina helada. En el grupo de Starzl, por el contrario, esto se logró haciendo la infusión intravascular de las soluciones heladas en el hígado que se iba a colocar. Probablemente no se había hecho

dicha infusión en el grupo de Boston por temor a que al inyectar solución salina helada por la porta pudiera haber daño de la microcirculación hepática. Posteriormente por supuesto, mejores soluciones preservadoras se fueron encontrando como la solución de Collins, Schalm y la de la Universidad de Wisconsin que originalmente se habían desarrollado para la preservación del riñón en el trasplante renal.

El segundo prerequisite que se había encontrado de vital importancia para poder sacar adelante a los perros trasplantados, fue el de evitar el daño del recipiente en su sistema venoso esplácnico, ya que el drenaje de este sistema se obstruía durante la hepatectomía y el pinzamiento, mientras se colocaba el nuevo hígado. Esto se logró evitar mediante el uso, tanto en Boston como en Chicago, de un bypass veno-veno externo.

Hasta 1960 el riñón había sido el único órgano cuyo rechazo se había estado estudiando en varios sitios. En cuanto al trasplante hepático, la mayoría de los hígados trasplantados en los perros se rechazaban y destruían entre cinco y 10 días.

Es interesante mencionar que toda la experimentación quirúrgica sobre trasplantes entre 1958 y 1960 se consideraba o ingenua o inútil por numerosos críticos, principalmente los inmunólogos los cuales creían que la barrera inmunológica era impenetrable.

Así como toda la investigación quirúrgica en animales sobre trasplantes iba perdiendo interés, de repente se revitalizó todo este tipo de investigación por el hecho de seis trasplantes humanos de riñón que se llevaron a cabo entre 1959 y febrero de 1962. Primero por Joseph Murray, en Boston, y después por los grupos de Jean Hamburger y René Kuss, en París.

Estos pacientes, tanto el donador como el receptor, eran hermanos siameses, por un lado; y por otro lado, los seis habían sido tratados antes del trasplante con dosis subletales de radiación total del cuerpo para controlar o evitar el rechazo en ellos. En la Universidad de California, en Los Angeles, entre 1960 y 1961 el Dr. Willar Goodwin llevó a cabo también otros seis trasplantes de riñón en humanos y en lugar de usar la radiación total del cuerpo en forma preoperatoria usó drogas mielotóxicas como el cytoxan o el metotrexato para prevenir los rechazos. Aunque esto parecía funcionar, el Dr. Starzl encontró que no era el camino hacia el trasplante hepático puesto que cuando él trató de pretratar a los perros en forma de radiación total, los animales morían.

Un mar de esperanza se abrió cuando se descubre la droga llamada 6-mercaptopurina y la observación principal con la depresión inmunológica de este medicamento fue de que no dependía su resultado de una depresión de la médula ósea. El principal valor de este medicamento en trasplantes se mostró por primera vez en un modelo de conejo en donde se hicieron implantes de piel y lo demostraron los doctores Schwartz y Dameshek en la escuela de Medicina Tufts, en Boston, al mismo tiempo que el grupo de investigación del Dr. Robert Good en la Universidad de Minnesota y por otro lado empezó a verse un alargamiento de la sobrevivencia en los injertos renales de perro sometidos al tratamiento con la 6-mercaptopurina y que fueron reportados por Roy Calne en Inglaterra y Charles Zukoski en Richmond, Virginia.

Para finales de 1960, Calne que se encontraba en ese tiempo trabajando en Boston con el Dr. Murray y Zukoski que estaba traba-

jando en Richmond con el Dr. David Hume habían obtenido sobrevividas de los perros trasplantados de riñón por más de 100 días con el tratamiento del 6-mercaptopurina y aún mejores resultados empezaron a salir por Calne, cuando junto la azatioprina y el imidazole que era un derivado de la 6-mercaptopurina. Cuando se inician los protocolos prospectivos del trasplante renal en humanos usando las nuevas drogas en Boston, en 1960 y en 1961, las posibilidades de pensar en un trasplante de hígado parecían más cercanas. Es interesante notar que en general para llegar al trasplante hepático, siempre se estuvieron apoyando en los resultados que se obtenían con el trasplante renal; primero en perros en el laboratorio y después en humanos.

A principios de 1961 el Dr. Thomas Starzl se cambia de la Universidad de Northwestern en Chicago a Denver y ahí decide darle al programa clínico del trasplante hepático la mayor prioridad. A pesar de esos planes todo quedó en receso a principios de 1962 cuando se empezaron a tener resultados malos en los protocolos clínicos de trasplante de riñón en Boston e Inglaterra; aunque se mantuvo la esperanza, debido a un informe del Dr. Murray que se publicó en Septiembre de 1962 en la revista *Annals of Surgery*.

El trabajo describía la supervivencia de más de 120 días de un riñón que había estado funcionando normalmente con el tratamiento de azatioprina desde el momento de su colocación en el recipiente y había sido obtenido este riñón de un donador no relacionado el 5 de abril de 1962; este riñón seguía funcionando todavía a los 11 meses. El grupo de Starzl que había conseguido la azatioprina en la primavera de 1962 estuvo usán-

dola sistemáticamente para evaluar su acción en los perros trasplantados de riñón y sin intervenir aún en el trasplante hepático.

Por esas fechas se encontraron dos nuevos aspectos que marcaron otro rumbo en la investigación de los trasplantes, siendo la primera que los perros trasplantados de riñón que presentaban rechazo del injerto y que estaban bajo tratamiento con azatioprina, invariablemente podían salir de dicho rechazo al agregar largas dosis de prednisona; y la segunda observación importante fue que el promedio de supervivencia de 36 días que se había obtenido en los perros tratados con azatioprina, se doblaba prácticamente, cuando los animales eran pretratados con esa droga de siete a 30 días antes del trasplante. Desde entonces se iniciaron los proyectos clínicos de riñón e hígado en este grupo del Dr. Starzl y se empezaron a dar dosis diarias de azatioprina por una o dos semanas antes del trasplante, agregando prednisona solamente cuando aparecía rechazo. El programa renal en este grupo en humanos se abrió en el otoño de 1962.

Aunque el seguimiento máximo de los primeros trasplantes renales en Denver no tenía más de seis meses en la primavera de 1963, basándose en estas experiencias se decidió iniciar los protocolos clínicos del trasplante hepático. El primer intento fue en marzo de 1963 en un niño con atresia biliar que se encontraba inconsciente y con ventilador y que desafortunadamente sangró en forma profusa en el transoperatorio hasta morir. Los dos siguientes recipientes trasplantados de hígado, ambos adultos, murieron a los 22 y 7.5 días después del trasplante el 5 de mayo y el 3 de junio de 1963. Estos se habían trasplantado por presentar hepatocarcinoma del hígado

y como dato curioso al llevar a cabo las autopsias en estos dos adultos postrasplante se encontraron en ambos micrometástasis hepáticas.

Se cree que los errores fatales que se cometieron en estos primeros casos fue el uso de un bypass veno-venoso "pasivo", lo que provocó la formación de émbolos en los tubos del bypass que emigraron hacia los pulmones y causaron o contribuyeron a la muerte de estos pacientes que, en 1963, en Denver, habían sobrevivido a la operación. El temor a estas tromboembolias y la corrección exagerada de la hipercoagulabilidad también es posible que hayan contribuido a complicaciones de estos pacientes. La ironía es que en la actualidad, en general, no se necesita del bypass extracorpóreo en la mayor parte de los trasplantes ortotópicos de hígado.

El diseño de una bomba de circulación extracorpórea que se introdujo en Pittsburg en 1980 hizo que el procedimiento fuera más fácil técnicamente en algunos centros, sin embargo, en la actualidad solamente es usado en forma muy selectiva.

Después de estos sucesos en la segunda parte de 1963 se hicieron dos intentos más de trasplante hepático en Denver, uno en Boston y otro en París y posterior a esto la actividad clínica se suspendió por tres años y medio aclarando que esta espera en todo el mundo fue voluntaria y no por la decisión de ninguna autoridad. Por supuesto que influyó el hecho de que se pensara en todo el mundo que el tratar de reemplazar un órgano no par con una operación tan tremenda era prácticamente imposible.

La actividad desde el punto de vista de investigación en laboratorio, siguió llevándose a cabo desde enero de 1964 hasta el verano de

1967 haciéndose estudios en casi todos los órganos en los cuales se pensaba que algún día se podían trasplantar.

Los programas de trasplante hepático clínico se reiniciaron en julio de 1967 y para finales de ese año se tenían ya numerosos casos de pacientes trasplantados del hígado y cuya sobrevida se había asegurado bajo el tratamiento de la triple inmunosupresión a base de azatioprina, prednisona y globulina antilinfocítica. Después de conseguir la sobrevida en el trasplante hepático se empezaron a hacer trasplantes de otros órganos además del hígado y del riñón y en 1968 en Capetown, Sudáfrica, el Dr. Barnard informa del primer trasplante de corazón exitoso y por ese tiempo también aparecen los informes en Palo Alto, California, sobre el mismo órgano por el Dr. Shumway.

A principios de 1970 aparecen otros programas en Alemania, por el Dr. Rudolf Pichlmayr y en Francia por el Dr. Henry Bismuth, así como en Holanda por el Dr. Rudi Krom que más tarde emigraría hacia la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota.

La mejoría en todos los programas de trasplantes de órganos se ven con más optimismo una vez que aparece otro inmunosupresor, la ciclosporina que se inicia en Inglaterra en 1978 por el grupo de Calne y combinada con prednisona en Denver un año después, esto mejora aún más con la aparición del tacrolimus que prácticamente sustituye a la ciclosporina a principio de los noventa.

Durante las épocas iniciales se llegó a ver en varias ocasiones pacientes trasplantados de riñón y de hígado que poco a poco iban dejando de usar el inmunosupresor y desarrollaban "tolerancia", de manera que estos pacientes sobrevivían sin ningún tipo de droga y

con el advenimiento de mejores inmunosupresores, se pensó que iba a ser más frecuente el poder quitarle este tipo de medicamentos a estos pacientes trasplantados; sin embargo, esto no se ha visto como se esperaba y se cree que debido al uso de la prednisona como medicamento de salvamento cuando aparecen rechazos, ha provocado el que no se adquiera esta tolerancia que tanto se anhelaba. Actualmente es la investigación a la cual se le dedica mucho esfuerzo, el poder encontrar la forma en que estos pacientes trasplantados de órganos diversos puedan sobrevivir, además de la operación a un postoperatorio largo sin el uso de inmunosupresores.

Después de toda esta historia por supuesto que nosotros en cirugía aquí en el Instituto pensábamos en la probabilidad de que algún día pudiéramos entrar en la era del trasplante hepático, aunque lo veíamos realmente muy difícil desde el punto de vista clínico, no obstante que a principios de los setentas ya el Dr. Federico Chávez-Peón, que iniciaba el programa clínico de trasplante renal, hacía esporádicos intentos en perros sobre el trasplante hepático.

El 6 de abril de 1976 operé a Olga Rodríguez Valencia de Marín, de 44 años, con el diagnóstico de cirrosis hepática, hipertensión portal no hemorrágica y un hiperesplenismo tanto de laboratorio como clínico, por lo que pensamos era de los poquísimos casos en los cuales se tendría que hacer esplenectomía, la cual se llevó a cabo. Desafortunadamente en el postoperatorio inmediato la paciente hizo insuficiencia hepática severa con ictericia, ascitis y coagulopatía, además de hemorragias por hipertensión portal en forma de hematemesis y melena y sin mu-

cho que hacer; cuando surgió la probabilidad de que quizás con un trasplante auxiliar de hígado podríamos resolver la insuficiencia hepática aguda y la hipertensión portal.

El 22 de abril de 1976, el Dr. Federico Chávez Peón y yo operamos a la paciente y le colocamos un hígado de un donador pequeño que conseguimos en el Instituto Nacional de Pediatría. Nuestra paciente entró a quirófano con 5.6 g de Hb y sin poder conseguir más sangre compatible con ella, en ningún lugar, además de insuficiencia hepática aguda que nos evitaba poder pensar en una derivación porto-sistémica. La operación fue un "éxito", pero la paciente falleció. Ése fue el primer trasplante de hígado en Latinoamérica. Posteriormente conocimos al Dr. Starzl y en 1978 estuve un mes en Colorado en el Colorado General Hospital en donde él trabajaba, con la finalidad de ver el trasplante ortotópico de hígado y tratar de implantar un programa con nosotros. A principios de los ochenta logramos acomodar al Dr. Héctor Diliz con el Dr. Starzl en Pittsburgh para estar trabajando con él dos años y a su regreso después de convencer al Dr. Manuel Campuzano, Director del Instituto, de la necesidad de tener al Dr. Diliz con nosotros, iniciamos el programa en perros en 1984. Durante todo ese año estuvimos trabajando en cirugía experimental, hasta que la rutina era que los animales salieran bien con su nuevo hígado. En 1985 se inició el programa en humanos y el día 26 de marzo operamos al primer paciente, María del Refugio Maya de la Cruz, a la cual le hicimos un trasplante ortotópico de hígado. El primero en México y el 2o. en Latinoamérica de ese tipo. El primero lo habían hecho ya en Sao Paulo, Brasil.

Como todos los programas de ese tipo que se iniciaban en cualquier parte del mundo, los pacientes que se llevaban a cirugía, eran aquellos con las peores condiciones clínicas y el resultado fue negativo. Seguimos con el Programa y no volvimos a tener muertes transoperatorias. En cada caso, la cirugía fue siendo cada vez más fácil para el paciente, para anestesia y para los cirujanos.

En la actualidad, seguimos adelante y el programa es ahora manejado por los doctores Carlos Chan y Marco Antonio Olivera y ayudados por el Dr. Miguel Ángel Mercado y yo, y siendo el responsable del manejo transoperatorio y postoperatorio inmediato, desde el punto de vista anestésico y de cui-

dados intensivos, el Dr. Paulino Leal. El tiempo quirúrgico se ha disminuido de más de 15 horas a 5-6 horas. La estancia en Terapia Intensiva es uno o dos días y salen a su casa del hospital en una semana. Nuestro gran problema y el de todo el país, ha sido el poder obtener órganos con frecuencia, algo que no hemos podido controlar.

Es indudable que ha sido una lucha constante por muchos años y que hemos logrado que un programa de tal importancia funcione bien fuera de los países llamados desarrollados. Esto se logró porque nuestros Directores siempre han apoyado el proyecto y han cooperado en ello cirujanos, anestesiólogos, internistas, enferme-

ría, hepatólogos, radiólogos, infectólogos, hematólogos.

En otras palabras, no hay duda de que esto nunca será un proyecto de un solo hombre, por más entusiasta que éste sea. Es el proyecto de toda una Institución.



**Dr. Héctor
Orozco-Zepeda**

Dirección de Cirugía,
Instituto Nacional de
Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga No. 15,
Col. Sección XVI, Tlalpan
14080, México, D. F.
Correo electrónico:
rorozco@quetzal.innsz.mx