

Trabajo de investigación

El inicio de un programa de trasplante hepático en el Hospital General de México

Jacqueline Córdova,* Alejandro Rossano-García,* Luis García-Covarrubias,* Alejandra Cícero-Lebrija,* Alejandro Luque-Hernández,† Diana Fernández-Ángel,* Héctor Hinojosa-Heredia,§ Héctor Santiago Diliz-Pérez *

* Cirujano trasplantólogo.

† Médico Internista. Endocrinólogo.

§ Nefrólogo.

Servicio de Trasplantes. Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», México, D.F.

RESUMEN

El trasplante hepático es el estándar de oro para el tratamiento de los pacientes con enfermedad hepática terminal o aguda. Antes, estos pacientes morían en meses o años. Esta alternativa terapéutica ofrece una excelente calidad de vida y un aumento importante en la sobrevida de los pacientes. Las principales indicaciones de trasplante hepático en el mundo son la infección por virus de hepatitis C (VHC) y la cirrosis por alcohol. En México se realizan aproximadamente 80 a 100 trasplantes por año, lo que es insuficiente para la cantidad de pacientes en lista de espera y la cantidad de enfermos cirróticos en nuestro país. En el Hospital General de México, a partir de julio del 2011 a mayo del 2012 se han realizado ocho trasplantes hepáticos ortotópicos, con resultado de dos defunciones (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y falla primaria del injerto) y seis pacientes vivos con un excelente estado general, los cuales llevan una vida normal o con limitaciones menores. Las principales complicaciones tempranas fueron las infecciosas (neumonía y sepsis) y las tardías las metabólicas. El trasplante les ofrece una excelente calidad de vida y una mayor sobrevida a los pacientes con hepatopatía crónica terminal.

ABSTRACT

Liver transplantation is the gold standard of the treatment of patients with terminal liver disease. This treatment offers an excellent quality of life to these patients and increases their survival. The main indications of liver transplantation worldwide are cirrhosis caused by chronic viral hepatitis C and alcohol. In Mexico, we perform approximately 80 to 100 liver transplantation per year; been insufficient for the number of patients that are in attending list and the number of patients that die from this disease in our country. In the Mexico's General Hospital, eight liver transplantations have been performed from July 2011 to May 2012; two patients died (acute respiratory distress syndrome and primary non function) and six patients are alive and have an excellent quality of live. The main early complications were: infections (pneumonia and sepsis) and the late ones were mainly metabolic. Liver transplantation offers an excellent survival and quality of live to the patients with chronic liver disease.

Palabras clave: Trasplante hepático, indicaciones, VHC, complicaciones, sobrevida.

Key words: Liver transplantation, indications, HCV, complications, survival.

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático es el estándar de oro para el cuidado de pacientes con enfermedad hepática terminal y es el tratamiento más efectivo para aquéllos con

falla hepática aguda o crónica de diversas causas. Antes del trasplante, los pacientes con enfermedad hepática terminal morían en meses o años.^{1,6} Estos pacientes ahora han aumentado su sobrevida, con una adecuada calidad de vida después del trasplante,

regresando a su vida normal o casi normal a los 3-6 meses postrasplante.^{1,2,9,15}

El trasplante hepático es la única opción para revertir la insuficiencia hepática y sus complicaciones en pacientes con cirrosis terminal.²

En 1963 se realizó el primer trasplante hepático humano en el mundo; éste fue realizado por Starzl y colaboradores. Sin embargo, el primer trasplante con aumento de la sobrevida fue hasta 1967, con una continuación de 18 meses (muerte por recidiva de la enfermedad de base). En 1970, la sobrevida a un año era de 30%.¹⁵ El primer trasplante hepático en México fue realizado en 1985 por el Dr. Héctor Diliz Pérez y desde entonces se han realizado 1,071 trasplantes hepáticos (aproximadamente 80-100 trasplantes por año).

La cirrosis por virus de hepatitis C (VHC) es la causa más frecuente (30-40%) de trasplante hepático en los países occidentales. La enfermedad hepática alcohólica (aguda o terminal) es la segunda causa más frecuente.^{2,4} Entre 1992 y 2001, 18.3% de los pacientes transplantados en EUA fueron por enfermedad hepática alcohólica terminal. Sin el trasplante, la sobrevida en estos pacientes a cinco años es tan baja como el 22%; sin embargo, con el trasplante es tan buena como un 88%.³

El trasplante se considera apropiado, generalmente, después del primer episodio de descompensación de la cirrosis. En la cirrosis alcohólica se pide una abstinencia de seis meses antes del trasplante, aunque esto ha sido controversial² pues algunos autores dicen que es inútil esperar seis meses y que con tres resulta suficiente.³ En los pacientes con VHC considerados para el trasplante, independientemente de la carga viral, la recurrencia postrasplante es constante; sin embargo, en los casos de infección por virus de hepatitis B (VHB), solamente aquéllos con carga viral indetectable o muy baja pueden ser candidatos.

El trasplante de carcinoma hepatocelular (CHC) ha ido en aumento y ofrece una excelente sobrevida. Sin embargo, estos pacientes deben entrar en los criterios de CHC de trasplante (Milán o San Francisco). En los pacientes con CHC (26-34% de los transplantados en EUA y Europa), las indicaciones se limitan a los que tengan la misma sobrevida esperada que aquellos transplantados por otra causa de enfermedad hepática terminal. En esta consideración, los pacientes, según diferentes estudios, es preferible que entren dentro de los criterios de Milán (en comparación con los de San Francisco), debido al riesgo de recidiva y a la baja cantidad de donadores.^{12,15}

Los pacientes deben de ser referidos a un centro de trasplantes cuando desarrollan una disfunción hepática (*Score Child Pugh Turcotte* > B7 y MELD > 10) o presentan la primera complicación mayor (ascitis, hemorragia variceal o encefalopatía hepática). Los niños deben de ser referidos cuando se altere su curva de crecimiento normal o se presente una disfunción hepática o de hipertensión portal. Los pacientes con síndrome hepatorrenal deben ser enviados de forma expedita a un Centro de Trasplantes, al igual que los pacientes con síndrome hepatopulmonar.¹ Para los que presentan una descompensación por una enfermedad crónica (*acute on chronic liver disease*) es muy controvertido considerar el trasplante hepático de forma prioritaria, puesto que tienen muchos factores de mal pronóstico.⁷

El modelo de enfermedad hepática terminal (MELD) fue inicialmente diseñado para predecir la sobrevida en pacientes con hipertensión portal y las complicaciones para la colocación de un TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*). Subsecuentemente fue validado para predecir la sobrevida en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Se utiliza principalmente para la asignación de órganos en trasplante hepático en EUA. El MELD ha podido predecir la sobrevida en pacientes con cirrosis que tienen infecciones o hemorragia variceal, así como en pacientes con hepatitis fulminante o hepatitis alcohólica. Sin embargo, a pesar de las muchas ventajas, en aproximadamente el 15 al 20% de los pacientes no se puede predecir su continuación.^{8,9,16-19}

Los pacientes con alto riesgo quirúrgico, o mal pronóstico de postrasplante no deben ser enlistados para un trasplante para así evitar trasplantes inútiles. Sólo deben programarse pacientes en los cuales se espere un sustancial beneficio postrasplante.² En un estudio retrospectivo se mostró que la sobrevida de los pacientes postrasplante aumenta según el número de trasplantes al año, realizados dependiendo de la experiencia de cada centro. Hay una mayor sobrevida en centros que realizan más de 20 procedimientos al año.¹¹ De igual manera, esto influye de forma importante en los pacientes con falla orgánica múltiple.^{14,20}

La mayoría de los trasplantes que se realizan son de hígado completo de donador cadáverico. Durante el trasplante, el hígado se coloca en posición ortotópica; de ahí el nombre de trasplante hepático ortotópico (THO).¹ Respecto al donador, en México (por lo menos en nuestro hospital) no se realiza un *match* por género donador-receptor, puesto que no existen estudios concluyentes sobre el efecto del *miss-match* de género sobre la sobrevida del injerto; de lo que se habla

en algunos artículos es de que puede variar la calidad del injerto según el género; esto sería lo predictivo de la pérdida del injerto.¹³

Existen diferentes tipos de trasplante hepático; éstos son: hígado completo de donador cadáverico, hígado dividido o *split* (en el cual se puede trasplantar, generalmente, el lóbulo izquierdo a un niño y el derecho a un adulto), hígado reducido (utilizado principalmente en niños de donador adulto, donador vivo (sin embargo, la seguridad del donador continúa siendo una preocupación) e hígado dominó (en hígados amiloidóticos).¹ En estas últimas técnicas, las complicaciones son mayores; sin embargo, la sobrevida parece ser comparable al trasplante de hígado completo de donador cadáverico. El trasplante hepático es un procedimiento complejo que consume tiempo y requiere una reconstrucción de la arteria hepática, de la vena porta y del drenaje venoso hepático hacia la vena cava inferior. La reconstrucción biliar generalmente se realiza término-terminal; sin embargo, en niños o en pacientes con un conducto biliar alterado, la anastomosis se realiza hepático-yejunal con una asa yeyunal en Y de Roux.¹

Las contraindicaciones generales para el trasplante incluyen el apego insuficiente, la falta de motivación y la enfermedad extrahepática severa, al igual que las comorbilidades que comprometan los resultados a corto y largo plazo. Las condiciones extrahepáticas que contraindican el trasplante incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, la enfermedad cardiovascular avanzada (en particular enfermedad coronaria inestable), el cáncer extrahepático con potencial de recidiva y la insuficiencia renal (en estos pacientes debe discutirse un doble trasplante). No existe una edad universalmente aceptada para el trasplante; lo que sí se sabe es que no se deben hacer trasplantes en pacientes mayores de 70 años de edad, a excepción de casos muy selectos. La obesidad mórbida representa también una contraindicación por ser un factor de riesgo mayor de complicaciones quirúrgicas; el índice de masa corporal debe de ser, de preferencia, < 35 kg/m².²

Desgraciadamente, en nuestro país la cultura de la donación es muy pobre, y por tanto, los injertos disponibles para el trasplante son escasos; los principales desafíos en el futuro son aumentar la tasa de donación y extender la utilización de órganos.³

Un trasplante hepático exitoso requiere de una selección óptima del receptor y del donador. La pronta referencia del paciente a un Centro de Trasplantes debe ser una conducta rutinaria y determinante, puesto que

permite adecuar el tiempo para el protocolo de trasplante y la optimización y estabilización del paciente para poder mejorar los resultados y su sobrevida.¹⁵

Los adelantos en la inmunosupresión han llevado a lograr importantes avances, hablando en términos de sobrevida, tanto del injerto como de los pacientes trasplantados.⁵

El trasplante hepático en el Hospital General de México inició desde julio del 2011; éste es el hospital más grande de México, con más de 1,000 camas hospitalarias y varios servicios de terapia intensiva y cirugías divididos por subespecialidad. Presentamos un análisis de nuestros resultados con una sobrevida comparable con los equipos internacionales.

OBJETIVO

Describir la sobrevida de los pacientes trasplantados de hígado en un programa inicial, del programa de trasplante hepático, así como describir las principales complicaciones tempranas y tardías presentadas en nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

En enero del 2011 se inició el programa de trasplante hepático en el Hospital General de México, realizándose el primer trasplante el 18 de julio del 2011.

Se han efectuado ocho trasplantes hepáticos de donador cadáverico de julio de 2011 a mayo de 2012. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y abierto.

El promedio de seguimiento de los pacientes al momento del estudio fue de ocho meses. Para la asignación de órganos se utilizó una tabla con varios criterios; entre ellos está la compatibilidad, el peso, la talla, la presencia o no de hepatocarcinoma, oportunidad para llegar al llamado, el MELD y el tiempo de espera; posteriormente se realizó una evaluación exhaustiva de los pacientes que son potenciales receptores donde se evaluó la falta de infección activa, los antecedentes de cirugías previas y la presencia o no de trombosis porta, así como el resto de los laboratorios.

RESULTADOS

Desde julio del 2011 se han realizado ocho trasplantes hepáticos ortotópicos de hígado completo de un donador cadáverico en el Hospital General de México. De los pacientes trasplantados, el 25% fueron hombres y el 75% mujeres; la edad media fue de 49 años y la mediana de 47 años (43-57 años). Las etiologías fueron

tres: cirrosis por virus de hepatitis C (37.5%), dos cirrosis alcohólicas (25%), dos cirrosis biliares primarias (25%) y una cirrosis por hepatitis autoinmune (12.5%).

La media de la estadificación de Child-Pugh-Turcotte fue C10 (B8-C13) y el score de MELD 17¹⁰⁻²⁰ (*Cuadro 1*). Los pacientes con MELD < 15 presentaban un hepatocarcinoma (no podía recibir tratamiento en lista de espera por la gravedad de la insuficiencia hepática); otro paciente presentaba sangrado de tubo digestivo a repetición por ruptura de várices esofágicas, el cual fue refractario al tratamiento endoscópico y otra paciente presentaba ascitis refractaria con hiponatremia severa y episodios de peritonitis bacteriana espontánea. Ningún paciente presentaba síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar ni hipertensión portopulmonar.

Todos los trasplantes hepáticos ortotópicos fueron de un donador con muerte encefálica, hígado completo, *piggy-back*, anastomosis colédoco terminal-terminal y con colocación de prótesis biliar plástica y arterial terminal-terminal en seis pacientes, además de la utilización de un puente arterial de la aorta abdominal en dos casos por disección de la arteria hepática nativa.

Las principales complicaciones fueron las siguientes: seis pacientes presentaron neumonía nosocomial (75%), uno síndrome de reperfusión (12.5%), una cri-

sis convulsiva tónico-clónica generalizada secundaria a carbapenémicos (12.5%) y dos sepsis (un caso *Acinetobacter baumanii* y otro caso *E. Coli*) (*Figura 1*). Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica con cefalosporinas de tercera generación o piperacilina-tazobactam según los antecedentes infecciosos, y además, fluconazol.

A todos los pacientes se les realizó el primer ultrasonido Doppler de control a las 24-48 horas; esto para verificar la permeabilidad vascular arterial (medición de índice de resistencia postanastomótico) y venosa, así como de la vía biliar.

Todos los pacientes recibieron inmunosupresión de inducción con basiliximab (anticuerpo monoclonal anti-CD25 anti IL2R) y terapia de mantenimiento con tacrolimus (inhibidor de calcineurina), mofetil micofenolato y esteroide.

Todos los injertos de los seis trasplantes exitosos (en la biopsia de reperfusión) mostraron histológicamente < 5% de esteatosis y lesiones de isquemia-reperfusión de leves a moderados.

Todos los explantes mostraron una cirrosis macronodular y micronodular sin displasia, con excepción de una paciente (cirrosis VHC) que presentó un carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado (conocido pretrasplante de 2.5 cm), el cual no recibió tratamiento en el tiempo de espera debido a la gravedad de la insuficiencia hepática (CPT C10).

Todos los pacientes recibieron profilaxis antictomegalovirus (CMV) con valganciclovir durante 3-6 meses postrasplante debido al riesgo de reactivación del CMV, dando por sentado al donador como CMV positivo.

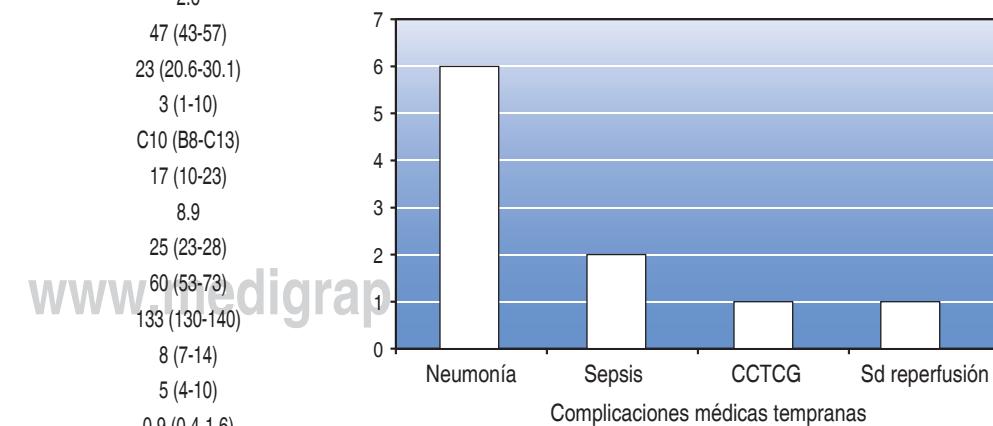


Figura 1. Complicaciones médicas del trasplante hepático en el Hospital General de México. CCTCG = Crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas. Sd = Síndrome.

Todas las prótesis biliares plásticas fueron retiradas por CPRE a los 45-60 días postrasplante; esto se realizó sin complicaciones. Una paciente presentó una pequeña fuga anastomótica al día 45, por lo que se le colocó una nueva prótesis biliar plástica, la cual fue retirada un mes después.

De los ocho trasplantes realizados hubo dos fallecimientos; uno por síndrome de insuficiencia respiratoria secundario a una neumonía nosocomial en una paciente con cirrosis por virus de hepatitis C y el segundo fue por falla primaria del injerto (paciente con infección VHC) (Figura 2).

La complicación a largo plazo postrasplante (de 1 mes a 1 año) fue el sobrepeso (Figura 3).

De las infecciones presentadas, dos presentaron gastroenteritis; un paciente presentó una candidiasis oral y una paciente herpes zóster cutáneo. Todas estas complicaciones infecciosas se presentaron en el primer trimestre postrasplante.

De los pacientes con hipertensión arterial, tres de ellos estuvieron con monoterapia (amlodipino) y un

paciente tuvo triterapia antihipertensiva (amlodipino, losartán y propanolol).

Los pacientes con sobrepeso tuvieron un índice de masa corporal (IMC) de 25-28 kg/m², pero ningún paciente presentó obesidad.

Una paciente presentó rechazo agudo por el cambio sin previo aviso de tacrolimus patente a genérico. El rechazo agudo celular fue córtico-sensible.

Un paciente presentó un temblor distal incapacitante a pesar de las dosis bajas de tacrolimus, lo cual derivó en un episodio de crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas; en la tomografía computada no se demostraron lesiones ni evidencia de sangrado y en la RMN se descartó el síndrome de PRES (*posterior-reversible encephalopathy syndrome*); a este paciente se le realizó una conversión a mTor (everolimus) sin complicaciones y con mejoría de la sintomatología. No ha presentado nuevamente episodios convulsivos y el temblor, hasta el momento, es casi inexistente.

CONCLUSIONES

El trasplante hepático es el estándar de oro del tratamiento de los pacientes con enfermedad hepática aguda y crónica.

En el Hospital General de México, desde enero del 2011 se inició el programa de trasplante hepático, y el 18 de julio del 2011 se realizó el primer trasplante; desde entonces se han logrado realizar exitosamente seis trasplantes.

Las principales complicaciones son las infecciosas y la falla primaria del injerto; se está trabajando al respecto para disminuir su tasa y aumentar la sobrevivencia de los pacientes mediante la utilización exclusiva de un ventilador para los pacientes trasplantados, así como la formación de un anatomicopatólogo disponible para la realización de una biopsia hepática para decidir la utilización o no del injerto.

Siendo el trasplante hepático el único tratamiento eficaz en pacientes con hepatopatía crónica terminal o hepatopatía aguda fulminante, el Hospital General de México ofrece esta alternativa. El trasplante les brinda una excelente calidad de vida y una mayor sobrevivencia a los pacientes con hepatopatía crónica terminal.

Queremos expresar nuestro amplio agradecimiento a Francisco Pascual Navarro Reynoso (MD), Carolina Silva de Navarro y Carolina Espinosa Escobar (TS), por su valiosa colaboración.

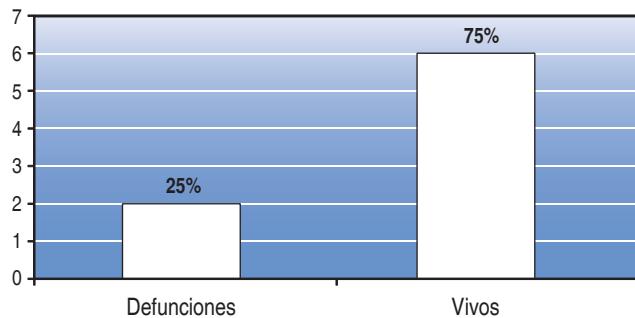


Figura 2. Sobrevida de pacientes trasplantados en el Hospital General de México.

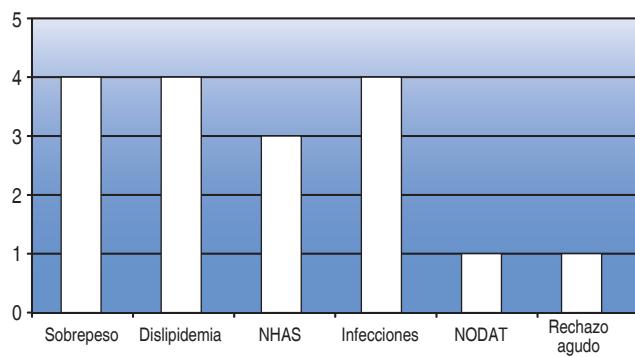


Figura 3. Principales complicaciones tardías postrasplante. NHAS = Hipertensión arterial sistémica de novo. NODAT = Diabetes de novo postrasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the Patient for Liver Transplantation. *Hepatology*. 2005; 1-26.
2. Francoz C, Belghiti J, Durand F. Indications of liver transplantation in patients with complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21 (1): 175-90.
3. Burra P, Freeman R. Trends in liver transplantation. *J of Hepatol*. 2012; S101-S111.
4. Kotlyar DS, Burke A, Campbell MS, Weinrieb RM. A critical review of candidacy for orthotopic liver transplantation in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103 (3): 734-43.
5. Kemmer N, Neff G. Recipient-based approach to tailoring immunosuppression in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010; 42 (5): 1731-7.
6. Olson JC, Wendum JA, Kramer DJ et al. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology*. 2011; 1864-1872.
7. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17 (2): 165-9.
8. Kamath PS, Kim WR. Advanced liver disease study group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007; 45 (3): 797-805.
9. Torphy J. Liver Transplantation. *JAMA*. 2012; 320.
10. Berg CL, Merion RM, Shearon TH et al. Liver transplant recipient survival benefit with living donation in the model for endstage liver disease allocation era. *Hepatology*. 2011; 1313-1321.
11. Ozhatil DK, Li YF, Smith JK et al. Impact of center volume on outcomes of increased-risk liver transplants. *Liver Transpl*. 2011; 1191-1199.
12. Samuel D, Colombo M, El-Serag H, Sobesky R, Heaton N. Toward Optimizing the Indications for orthotopic liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant*. 2011; 2: S6-S13.
13. Lai JC, Feng S, Roberts JP, Terrault NA. Gender differences in liver donor quality are predictive of graft loss. *Am J Transplant*. 2011; 11 (2): 296-302.
14. Umgelter A, Lange K, Kornberg A, Büchler P, Friess H, Schmid RM. Orthotopic liver transplantation in critically III cirrhotic patients with multiorgan failure: A single-center experience. *Transplantation Proceedings*. 2011; 43: 3762-3768.
15. Alqahtani S. Update in liver transplantation. *Curr Op*. 2012; 230-238.
16. Trotter J, Osgood L. MELD scores of liver transplant recipients according to size of waiting list impact of organ allocation and patient outcomes. *JAMA*. 2004; 15 (291): 1871-1874.
17. Moylan CA, Brady CW, Johnson JL, Smith AD, Tuttle-Newhall JE, Muir AJ. Disparities in liver transplantation before and after introduction of the MELD score. *JAMA*. 2008; 2371-2378.
18. Fink MA, Angus PW, Gow PJ et al. Liver transplant recipient selection: MELD versus Clinical judgment. *Liver Transplantation*. 2005; 11 (6): 621-626.
19. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J of Transp*. 2008; 8 (2): 419-425.
20. Das V, Boelle PY, Galbois A et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: Early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med*. 2010; 38 (11): 2108-2116.

Correspondencia:

Dra. Jacqueline Córdova

Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga» OD, México, DF.
Dr. Balmis Núm. 148, Colonia Doctores, 06726,
Del. Cuauhtémoc, México, D.F.
Tel: 2789 2000 ext. 1253
E-mail: jacquiemex2@yahoo.com.mx