

Trasplante hepático

Dr. Héctor S. Díliz Pérez, Dr. Alejandro Rossano García

Introducción

El trasplante hepático considerado en un tiempo como una modalidad experimental, ya desde la década de los ochenta del siglo pasado se consolidó como un procedimiento terapéutico utilizado mundialmente, con resultados satisfactorios; no sólo en sobrevida adecuada del injerto y del paciente sino como una medida que permite a los enfermos recuperar su expectativa de vida. La demanda por trasplante hepático a nivel mundial no sólo ha incrementado el número de procedimientos, sino que además ha experimentado una evolución significativa en técnicas quirúrgicas, indicaciones, tipo de donadores, de medicamentos inmunosupresores, cuidados postoperatorios y comprensión de los mecanismos inmunobiológicos involucrados en la "tolerancia" o rechazo del injerto.

Son cuatro los congresos internacionales de relevancia donde se presentaron trabajos relacionados con el trasplante hepático: el Congreso Americano de Trasplantes (30 de abril al 04 de mayo en Pennsylvania, Philadelphia), el de la Sociedad Internacional de Trasplante Hepático (ILTS) (22 al 25 de junio en Valencia, España), el de la Sociedad Europea de Trasplantes de Órganos (04 al 07 de septiembre en Glasgow, Reino Unido) y el Liver Meeting (04 al 08 de noviembre en Boston, Massachusetts). Para fines prácticos y tomando en cuenta que los primeros dos congresos aglutinaron la mayor parte de los trabajos, se seleccionaron las presentaciones que consideramos de mayor impacto en estos dos congresos. Decidimos analizar cuatro tópicos de interés para el Cirujano y que aportan una visión actual del Trasplante: 1. Indicaciones y resultados en carcinoma hepatocelular, 2. Técnicas quirúrgicas relacionadas con reconstrucción biliar y complicaciones vasculares, 3. Opciones de donador: fallecido, tanto en muerte encefálica (DBD por sus siglas en inglés; donation after brain death) como en muerte cardiaca (DCD por sus siglas en inglés; donation after cardiac death) y donador vivo (DV) y 4. Resultados y seguimiento a largo plazo.

Indicaciones y resultados en carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular se ha convertido en una de las principales indicaciones de trasplante hepático y está en aumento debido a la alta prevalencia de infección del virus de la hepatitis C (VHC) y también al papel de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés) como causa de enfermedad hepática. En un trabajo presentado por la Universidad de Colorado¹ en

el Congreso Americano de Trasplantes encontraron una frecuencia de hepatocarcinoma del 9.9% en 7,080 pacientes con NASH y del 17.5% de 56,923 pacientes con VHC de la base de datos de United Network for Organ Sharing (UNOS) de 1995 a 2009, con un incremento estadístico significativo en el tiempo de 2002 a 2009 de 70% para NASH y 65% para VHC. En países como el nuestro la frecuencia de NASH está en incremento y ocurriendo en grupos de jóvenes, por lo que la expectativa es que existan más pacientes con hepatocarcinoma asociado a NASH o VHC elegibles para trasplante hepático. De entre 118 trabajos presentados en los congresos en hepatocarcinoma analizamos los relacionados a comparación de resultados entre trasplante hepático y resecciones y disminución del tamaño tumoral pre-trasplante (down stage).

El trasplante hepático ofrece una mejor sobrevida en comparación con la resección hepática (RH) en pacientes con cirrosis compensada, aunque la decisión debe individualizarse de acuerdo a diversas características de los pacientes. La edad del paciente al momento del procedimiento puede ser un factor importante para la sobrevida esperada, así en los grupos de edad de 40 a 59 años y de 60 a 79 años presentaron sobrevida a 5 años de 73.9% y 71.1% respectivamente si se trasplantaban en comparación con 41.1% y 38.8% si se sometían a RH; sin embargo para pacientes con edad entre 20 y 39 años la sobrevida fue similar: 55.1% vs 54.4% en un trabajo presentado por el Hospital de la Universidad de Georgetown;² aunque habrá que tomar en consideración el estado de reserva hepática de pacientes con hepatocarcinoma y cirrosis descompensada en este grupo de edad.

En un meta-análisis³ presentado en el ILTS, se compararon las clasificaciones de Milán y los extendidos de la Universidad de San Francisco (UCSF) para definir cuál de las dos predice mejor la recurrencia, sobrevida y sobrevida libre de tumor después de trasplante hepático; aunque los criterios de Milán parecería que influyen en la sobrevida global, la sobrevida libre de tumor (SLT) y recurrencia los de la UCSF sólo impactaron en la SLT y recurrencia y el beneficio en la sobrevida global fue límite de 50 estudios que incluyeron estas clasificaciones. Por lo anterior una de las estrategias para llevar al paciente con hepatocarcinoma al trasplante hepático es disminución del tamaño tumoral; conocido como down stage, cuando exceden los criterios aceptados para trasplante hepático por medio de métodos ablativos. De la

Universidad de Chang Gung en Taiwan⁴ presentaron su experiencia en down stage al someter a 29 pacientes que excedían los criterios de UCSF a métodos ablativos antes de trasplante hepático de un total de 113 con hepatocarcinoma. Los métodos que emplearon para down stage fueron: embolización transarterial (55.2%), radiofrecuencia (24.1%), resección quirúrgica (17.2%), inyección de etanol (10.3%) y combinados (24.1%). La sobrevida libre de recurrencia y sobrevida global para pacientes con criterios UCSF fue de: 97.5% (1 año), 89.5% (5 años), y 94.1% (1 año), 72.4% (5 años) respectivamente; y para los pacientes sometidos a procedimiento de down stage 92.3% (1 año), 83.9% (5 años) y 93.1% (1 año), 89.4% (5 años) respectivamente.

En vista de estos resultados en pacientes con hepatocarcinoma y tumores grandes sin enfermedad extrahepática pueden ser sometidos a métodos de control oncológico loco-regional y después llevados a trasplante hepático con impacto favorable en la sobrevida.

Técnicas quirúrgicas: anastomosis biliar y complicaciones vasculares

Siendo el trasplante hepático un procedimiento que ha evolucionado, en el momento actual existen diversas técnicas tanto de reconstrucción vascular como biliar y de manejo del flujo hepático transoperatorio para soportar la condición hemodinámica de los receptores.

En relación a la anastomosis biliar, de interés para el cirujano; revisamos el siguiente trabajo que compara la colocación (grupo I) o no (grupo II) de sonda en T temporal en colédoco-colédoco anastomosis término-terminal que se llevó al cabo en el Hospital La Fe en Valencia;⁵ y compararon los resultados con ambos recursos en 200 pacientes, 100 en cada brazo asignados de forma aleatorizada y prospectiva. El tubo en T fue removido a los 3 meses postrasplante. Aunque las complicaciones globales fueron similares en ambos grupos (22% vs 19%), existió diferencia significativa en el grupo I al presentar complicaciones menos graves. Ocurrieron fugas biliares en: 9 del grupo I y 5 del grupo II, estenosis anastomóticas 3% vs 13%, la tasa de intervenciones invasivas fue mayor en el grupo II. En conclusión consideran que el uso de tubo en T es más seguro que prescindir de él, y que además disminuye la gravedad de las complicaciones. Sin embargo, consideramos que hay que tomar con reserva esta conclusión, ya que en el trabajo no se hace referencia a la presencia de biloma en los pacientes a los que se retiró sonda en T, ya que constituye una de las principales complicaciones al retirar dicha sonda.

La trombosis de la arteria hepática (HAT por sus siglas en inglés, hepatic artery thrombosis) constituye la segunda causa de falla del injerto, después de la falla primaria, y se cataloga como temprana (menos de un mes) o tardía. Encontramos una presentación oral de 1,775 trasplantes hepáticos que hicieron y la presencia de HAT también en el Hospital Universitario de la Fe, Valencia.⁶ El diagnóstico temprano y los cuidados postoperatorios son fundamentales para obtener buenos resultados. El tamizaje que emplearon para descartar la presencia de trombosis fue: ultrasonido Doppler a las 48 horas y a los

7 días confirmándose con TAC, IRM o angiografía. Se analizó la incidencia en 3 diferentes periodos: 1991-93 9.3% (temprana-5.3% y tardía-4%), 1993-2003 3.3% (temprana 2%, tardía 1.3%), 2003-2011 2.4% (temprana 2.1% y tardía 0.3%). La incidencia disminuyó de acuerdo a la experiencia del cirujano de 9.3% a 2.4% en el último periodo. La mayoría de pacientes con trombosis arterial temprana presentó elevación en las pruebas de función hepática, se diagnosticaron con Doppler y el 81% de éstos se retrasplantaron. La opción de tratamiento depende del tiempo del diagnóstico: ya sea observación, revascularización o re-trasplante, siendo este último la primera opción para este centro. La trombosis arterial se previene con factores técnicos intraoperatorios como evitar redundancia y acodamiento de la arteria, evitar disección de la íntima y evaluar interposición de injerto cuando la arteria del receptor es más pequeña que la del donador. La ministración temprana de antiagregantes plaquetarios ha demostrado ser efectiva en disminuir el riesgo por factores pro-trombóticos después de trasplante hepático.

Opciones de donador: vivo y fallecido (DCD y DBD)

En el congreso americano se presentó una revisión de los datos de UNOS de 1998 a 2008 en relación a los resultados del trasplante hepático de donador vivo, comparando el empleo de lóbulo izquierdo (LI) contra derecho (LD); dado que el empleo de LI se ha incrementado por dos razones primordiales: 1. El trasplante hepático de donador vivo es una opción aceptada y 2. La hepatectomía del lóbulo izquierdo ofrece un menor riesgo para el donador. El trabajo del grupo de la escuela de la Universidad de Massachusetts⁵ analizó un total de 2343 casos: 2230 (95.2 LD) contra 113 (4.8% LI). Los resultados fueron mejores cuando se utilizó LD debido a que con el LI los receptores experimentaron: mayor tiempo de estancia hospitalaria (24.9 vs 18.2 días), incremento en la tasa de re-trasplante (20.3% vs 10.9%), más complicaciones infecciosas (30 vs 22.5%), mayor tasa de síndrome de injerto pequeño (16.1 vs 7.1%) y de complicaciones técnicas (33.3 vs 14.6%). También existieron diferencias en la sobrevida del injerto, riesgo de falla del injerto y una tendencia negativa en sobrevida del paciente con el uso de LI. En conclusión, proponen revisar las indicaciones y condiciones de los donadores de LI; así como de las características de los receptores de estos injertos. Como comentario al artículo sabemos que existen condiciones bien definidas antes de decidir el emplear un injerto parcial de un donador vivo: edad, pruebas de función hepática, volumen y cantidad de grasa (esteatosis) en el hígado a donar, además de los factores del receptor: como infección por VHC.

Uno de los grupos con mayor experiencia en donador vivo es el de Seul Korea,⁷ quienes mostraron la morbilidad del donador en 827 trasplantes en un periodo de 14 años (1996-2010). Se obtuvieron 690 LD, 7 lóbulos derechos extendidos, 1 derecho posterior, 18 LI, 2 LI extendidos y 108 laterales izquierdos. No existió mortalidad y sólo 10% de complicaciones: de acuerdo a la clasifi-

cación de Clavien grado I (67.5%), II (2.4%) IIIa (18.1%) y IIIb (12%), no hubo grados IV o V. Específicamente se presentaron complicaciones biliares en 16 donadores (1.95%): 10 fugas biliares y 6 estenosis. Aunque ninguna de las complicaciones tuvo relación con las características del donador, la edad fue la única que correlacionó con complicaciones biliares; a menor edad del donador mayor riesgo de complicación. El presente estudio demostró la seguridad en la realización de hepatectomía de donador en centros de alto volumen y con experiencia amplia en resecciones hepáticas y trasplante.

Debido a la escasez de órganos, una de las opciones que se está empleando en trasplante hepático es la de donadores después de muerte cardiaca, que aunque en trasplante renal se hace con más frecuencia y éxito, en trasplante hepático debe tomarse con reserva debido al daño isquémico que presentan estos injertos, los cuales son susceptibles de presentar colangiopatía isquémica, trombosis de la arteria hepática y falla primaria del injerto. En relación a este tema el departamento de Trasplantes de la Clínica Mayo en Jacksonville,⁸ presentó su experiencia retrospectiva de 200 trasplantes de donadores después de muerte cardiaca entre 1998 y 2010. Se compararon las siguientes variables: sobrevida del injerto y paciente, incidencia de falla primaria, trombosis de la arteria hepática, y colangiopatía isquémica entre injertos de donador en muerte cardiaca (MC) contra muerte encefálica (ME). En el periodo de estudio realizaron 2,030 trasplantes: 1830 (90.2%) en DBD y 200 (9.8%) en DCD. La sobrevida del paciente a 1, 3 y 5 años para DCD fue 92.6%, 85% y 76.6% y para DBD: 89.8%, 83% y 80.9%. La sobrevida del injerto a 1, 3 y 5 años para DCD: 80.9%, 72.7% y 68.6% y para DBD 83.3%, 75.1% y 68.8%. En el grupo de DCD la incidencia de falla primaria del injerto fue 2.5%, trombosis de la arteria hepática 3.5%, colangiopatía isquémica en 12% (24 pacientes), 11 requirieron retrasplante y 5 murieron por complicaciones asociadas a esta entidad. Treinta pacientes más desarrollaron o fugas biliares o estenosis biliares extrahepáticas que requirieron medidas invasivas. Concluyen que ésta es la serie más grande publicada con excelentes resultados en sobrevida tanto del injerto como del paciente y con menores complicaciones y pérdidas de injerto en comparación con las publicadas en otros centros. En relación a esta opción en países como el nuestro, debemos explorar esta posibilidad como fuente de injertos hepáticos y poder incrementar el número de trasplantes al año que se realizan bajo protocolos específicos y centros con estructura y capacidad adecuadas.

Resultados y seguimiento a largo plazo

En primera instancia presentamos los resultados de un trabajo interesante llevado a cabo en el Hospital Queen Elizabeth del Reino Unido⁹ de seis años de trasplante hepático de DCD controlados contra una cohorte de 125 trasplantes de DBD. Se realizaron 71 trasplantes de 2004 a 2010 y se comparó retardo en la función del injerto, complicaciones vasculares y biliares, bioquímica renal y hepática y finalmente sobrevidas del injerto y pacientes. El seguimiento promedio fue de 16.7 me-

ses, el tiempo de isquemia fría fue menor en el grupo DCD, sin diferencias en el tiempo de implante, pérdida sanguínea y estancia hospitalaria. Las complicaciones para trasplantes provenientes de DCD fueron 9.9%: trombosis arterial (HAT) 4 casos, estenosis arterial 3 casos, trombosis de vena porta y cava 0 casos respectivamente y para DBD fueron 6.6%: HAT 3 casos, estenosis arterial 2 casos, trombosis de vena porta y cava 1 caso respectivamente. La función hepática fue similar, salvo mayor nivel de incremento de AST en DCD el primer día postrasplante. La incidencia en falla primaria fue DCD 1.4% vs 0.8% en DBD, colangiopatía isquémica 1.4% vs 0.8%, complicaciones biliares 8.5% vs 4.8%. La sobrevida del injerto a 1 y 3 años para DCD y DBD fueron: 87.3% y 85.9% vs 88.8% y 88%. La sobrevida de los pacientes a 1 y 3 años para DCD y DBD fue: 88.7% y 87.3% vs 90.4% y 86.4%. Aunque el grupo de DCD presentó mayor disfunción renal temprana no tuvo un impacto a largo plazo en la función ni en las sobrevidas. En conclusión, la selección cuidadosa de donador y receptor, los injertos provenientes de DCD pueden utilizarse para expandir el grupo de donadores con buenos resultados.

Finalmente existen poco estudios que evalúen la evolución a largo plazo de los pacientes con un trasplante hepático, por lo que seleccionamos un trabajo presentado por el grupo de Berenguer,¹⁰ acerca de las complicaciones a largo plazo del seguimiento a 10 años de pacientes trasplantados en su centro hospitalario. Trasplantaron 323 pacientes entre 1991-1997, de los cuales 161 (50%) están vivos a 10 años. La edad media del trasplante fue de 50 años, 67% hombres con edad media del donador de 28 años. La indicación más común fue postnecrótica en 88% (VHC 47%). A 10 años de seguimiento 72% desarrollaron hipertensión arterial (HAS), 28% diabetes mellitus (DM), 39% dislipidemia, 31% obesidad; la mayoría había desarrollado alguna de estas complicaciones al año del trasplante y pocos lo desarrollaron después. De 112 no diabéticos al año 8% desarrollaron DM a 10 años, de 50 sin HAS al año; 16% la presentaron después de 10 años, 80 no dislipidémicos, 12% a los 10 años, y 14% de no obesos lo desarrollaron al cabo de ese tiempo. 10% de los pacientes presentó en algún momento un evento cardiovascular, tumores de novo (no piel) se presentó en 30% a una media de 4.5 años postrasplante. La insuficiencia renal estuvo presente en 31% a 10 años, sólo 4% requirieron hemodiálisis. 20% de los casos desarrollaron cirrosis, el 96% relacionado a VHC. En conclusión: la presencia de complicaciones metabólicas son muy comunes en el postrasplante, incluso llevando al paciente a desarrollar eventos cardiovasculares en un pequeño porcentaje. Se deben establecer políticas estrechas para detectar y tratar estas complicaciones de manera temprana, dado que es poco común que se presentan después del primer año postrasplante. Como comentario final el paciente con trasplante hepático debe tener un seguimiento estrecho multidisciplinario para prevenir y disminuir no sólo los riesgos metabólicos, sino infecciosos y de desarrollo de neoplasias.

Referencias

1. *Birth cohort effect on HCC prevalence among patients awaiting liver transplantation in the U.S.* K. Bambha, S. Biggins, J. Dodge et al. U of Colorado Denver, UCSF.
2. *Transplantation for hepatocellular carcinoma in younger patients has an equivocal survival advantage as compared to resection.* JA Graham, MB Slidel, JK Melancon, et al. Children's National Medical Center, Washington, D. C.
3. *Outcome of liver transplantation for hepatocellular carcinoma according to different transplant criteria: A meta-analysis.* Giacomo Germani, Matteo Garcovich, Kurinchi Gurusamy, Christian Toso, Patricia Burra, The Royal Free Saheila Sherlock Liver Centre and University Department of Surgery, London, United Kingdom; Hepato-Pancreato-Biliary and Liver Trasnplant Unit, University Department of Surgery, Royal Free Campus, UCL Medical Schoool, London, United Kingdom; Services de Chirurgie Viscerale et Transplantation Hopitaux Universitaires de Genève, Switzerland, Gastroenterology, Department of Surgical and Gastroenterological Sciences, Padua, Italy.
4. *Down-Staged HCC patients to Fit UCSF criteria showed excellent survivals: Further evidence in favor of biological tumor behavior in a single center.* Allan M. Concejero, Chao-Long Chen, Yu-Fan Chen et al. Liver Transplant Program, Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center, Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan.
5. *T-tube or not T-tube in deceased donor liver transplantation. Preliminary Results of a prospective randomized trial.* Rafael López-Andujar, Eva Montalvá, Andrés Frange, Marina Berenguer, José Mir, et al. *Hepatobiliary pancreatic Surgery and Transplantation Unit*, La Fe University Hospital, Valencia, España.
6. *Outcome of live donor liver transplantation in adults: Left vs Right Lobe.* RF Saidi, Y Li, S. A. Sha, et al. Department of Surgery, University of Massachusetts Medical School.
7. *Donor morbidity in living donor liver trasplantation: A single-center analysis of 827 cases.* Milljae Shin, Sang Hun Song, Jong Man Kim, et al. Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea.
8. *Successful liver transplantation using donation after cardiac death donors.* B. Taner, I G Bulatao, D L Willingham, et al. Department of Transplantation, Mayo Clinic Florida, Jacksonville, Florida.
9. *Six years of liver transplantation using grafts from controlled donors after cardiac death: A matched group comparison.* Laura Taricotti, Chiara Rocha, Bridget Gunson et al. Liver Unit, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, United Kingdom.
10. *Long-term complications after liver transplantation: results at 10 years after transplantation.* M Berenguer, A. Rubin, J Mir, et al. Hospital la Fe, Valencia, España.