



TEMA 3 -2019:

Criterios de Inclusión y Exclusión de pacientes para Trasplante Hepático

Recibido: 11/01/2019

Aceptado: 15/04/2019

¹ Jorge Fallas González

² Fiorella Molina Coto

¹ Cirujano General. Hospital San Rafael de Alajuela. Correo electrónico: jorgefallas@hotmail.com

² Médico General. Hospital San Rafael de Alajuela. Correo electrónico: fiomona31@gmail.com

Resumen

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección para pacientes bien seleccionados con enfermedad hepática terminal, algunos con falla hepática aguda (FHA) y carcinoma hepatocelular (CHC) y otras enfermedades que per se no comprometen la función sintética del hígado. En general, el TH ofrece una supervivencia global $\geq 90\%$ a un año. La adecuada selección de los candidatos a trasplante es de vital importancia debido a la escasez en la donación de órganos, por tal motivo es necesaria la reactualización de las indicaciones y las contraindicaciones; en función de los resultados obtenidos y los nuevos tratamientos disponibles.^(1,2)

La gran demanda y escasez de órganos han llevado al desarrollo de nuevas estrategias para beneficiar a más pacientes, como la selección de donantes vivos, donantes con criterios extendidos o el trasplante dominó.⁽¹⁾ Esta revisión se enfoca en los datos más relevantes de las diferentes indicaciones y contraindicaciones de TH.

Palabras clave

Trasplante Hepático. Enfermedad hepática crónica. Falla hepática aguda. Carcinoma Hepatocelular. Hepatitis autoinmune.

Abstract

iver transplantation (HT) is the treatment of choice for well-selected patients with terminal liver disease, some with acute liver failure (AHF) and hepatocellular carcinoma (HCC) and other diseases that per se do not compromise the synthetic function of the liver. In general, HT offers a global survival of $\geq 90\%$ at one year. The adequate selection of candidates for transplantation is of vital importance due to the shortage in organ donation, for this reason it is necessary to update the indications and contraindications; based on the results obtained and the new treatments available.^(1,2)

The high demand and shortage of organs have led to the development of new strategies to benefit more patients, such as the selection of living donors, donors with extended criteria or the domino transplant.⁽¹⁾ This review focuses on the most relevant data of the different indications and contraindications of HT.

Key words

Liver Transplant. Chronic liver disease. Acute Liver Failure. Hepatocellular Carcinoma. Autoimmune Hepatitis.

Introducción

El trasplante hepático es el tratamiento de elección que se utiliza en pacientes con enfermedad hepática crónica (HCE), algunos con falla hepática aguda (FHA) y en casos de carcinoma hepatocelular (HCC). Debe ser considerado en cualquier paciente en el que pueda significar un aumento en la esperanza de vida o un aumento en su calidad de vida.⁽¹⁾

La evolución en materia de donación y trasplantes va transformando las fuentes de obtención de los órganos, inicialmente con mayoría de donadores cadavéricos, posteriormente con donadores vivos y en la actualidad, la mayoría de dadores de órganos, proceden de estados en muerte encefálica y en asistolia.⁽⁸⁾

En Costa Rica, se realizó el primer trasplante de cornea en 1948 en el Hospital San Juan de Dios y el primer riñón se trasplantó en 1969 en la Clínica Católica. Sin embargo, la tasa de donación por millón de personas es baja. En el caso del trasplante hepático, nos ubicamos en la quinta posición de países latinoamericanos.⁽⁸⁾

La selección de candidatos para recibir un TH debe incluir de forma ponderada un análisis riesgo-beneficio, tomando en cuenta la factibilidad de recurrencia de la enfermedad hepática de base y los riesgos aunados a la inmunosupresión (por ejemplo, aumento en el riesgo de infecciones, neoplasias, etc).⁽¹⁾

Las indicaciones de TH en los pacientes con FHA no están bien establecidas, existen factores de mal pronóstico que pueden orientar a la necesidad de un trasplante urgente; algunos centros como Hospital King's College en el Reino Unido han establecido una serie de criterios para la detección de estos pacientes.⁽³⁾

El TH ofrece actualmente una supervivencia global superior a 90% a un año y 80% a tres años. Los excelentes resultados actuales ofrecen grandes retos debidos a la escasez de órganos y a la creciente demanda de esta modalidad terapéutica.⁽¹⁾ Es, por tanto, crucial para la comunidad científica involucrada en el TH, lograr un aumento en el número de donantes, con el fin de minimizar la proporción de pacientes que fallecen en las listas de espera.⁽²⁾

Discusión

■ Indicaciones de TH

El éxito del TH se basa en una adecuada selección de pacientes y debe ser considerado en pacientes con enfermedad hepática avanzada (aguda o crónica) en la cual el trasplante puede extender la expectativa de vida más allá de lo pronosticado por la historia natural de la enfermedad subyacente, mejorando así mismo su calidad de vida.⁽⁶⁾

La asignación de injertos hepáticos dentro de la lista nacional de receptores de hígado, se establecerá de acuerdo a las condiciones clínicas específicas de cada candidato admitido e inscrito en la lista. A cada candidato se le asigna un puntaje que refleja la probabilidad de muerte dentro de un período de tres meses, según lo determinado por el sistema de puntuación de Modelo para el Estadío Final de la Enfermedad Hepática (MELD) o el sistema de puntuación Modelo Pediátrico para Enfermedad Terminal Hepática (PELD) para los pacientes con 12 años de edad o menos que deban ser inscritos en la lista nacional de receptores de hígado.⁽¹¹⁾

A los candidatos a un trasplante de hígado también se les puede asignar un estado de prioridad clínico, si el candidato cumple con los requisitos para ese estado clínico.⁽¹¹⁾

Pasos para referir a un paciente para TH⁽⁶⁾

1. Establecer presencia de enfermedad hepática avanzada cuyo tratamiento definitivo es el TH.
2. Evaluar si el TH es capaz de prolongar la sobrevida y mejorar la calidad de vida.
3. Evaluar la adherencia al tratamiento y apoyo familiar y social.
4. Excluir la presencia de una Comorbilidad subyacente severa que contraindique el TH.

■ **Tabla 1.** Principales indicaciones de trasplante hepático⁽⁶⁾

Enfermedades	Indicadores	
A. Enfermedad hepática crónica avanzada (cirrosis).	1) No colestásica - Cirrosis viral (virus hepatitis B y C) - Cirrosis alcohólica - Cirrosis autoinmune - Cirrosis por esteatohepatitis - Cirrosis criptogénica	2) Colestásica - Cirrosis biliar primaria - Colangitis esclerosante primaria - Atresia biliar - Síndrome de Alagille - Fibrosis quística
B. Enfermedades metabólicas.	1) Causante de cirrosis: - Déficit de alfa-1-antitripsina - Hemocromatosis - Enfermedad de Wilson - Tirosinemia.	2) Sin enfermedad hepática: - Polineuropatía amiloidótica familiar - Hiperoxaluria - Defectos del ciclo de la urea.
C. Tumores hepáticos	- Hepatocarcinoma (incluida variante fibrolamelar) - Hepatoblastoma - Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos - Hemangioendotelio epitelioide	
D. Falla hepática fulminante (de cualquier etiología): viral, tóxica, vascular, etc.		
E. Otras enfermedades	- Enfermedades vasculares: síndrome de Budd-Chiari y enfermedad veno-oclusiva - Poliquistosis hepática - Enfermedad de Caroli - Otras	
F. Retrasplante:	- Malfunción primaria - Trombosis de arteria hepática - Rechazo crónico ductopénico - Recidiva enfermedad de base del receptor	

Indicaciones Específicas de TH

■ Hepatopatía Crónica

La elección de del momento adecuado para la realización de TH es crucial, ya que los candidatos a TH por patología hepática en estadio avanzado deben ser intervenidos antes de que ocurran complicaciones potencialmente mortales.^(2,4,7) Las hepatopatías crónicas no colestásicas, son la indicación más común de TH en adultos, representan ≥60% de los todos los trasplantes realizados anualmente. Entre las

enfermedades incluidas en este grupo se encuentran las hepatitis virales, autoinmunes y secundarias a alcohol.⁽¹⁾

Dentro de las escalas para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática, las más objetiva es el puntaje Model for End-Stage Liver Disease (MELD), calculado mediante un modelo matemático que incorpora la creatina sérica, bilirrubinas totales y el INR.⁽²⁾

MELD= 0,378 x log(bilirrubina mg/dL) + 1,12 x log(INR) + 0,957 x log(creatinina sérica mg/dL)⁽⁵⁾

Fue propuesta como herramienta para predecir la mortalidad a 3 meses en pacientes con enfermedad hepática en estadios avanzados.⁽²⁾ El puntaje máximo (40 puntos) y mínimo (6 puntos) representan una tasa de supervivencia libre de TH de 7% y 90% respectivamente.⁽¹⁾

La supervivencia a 1 año en los pacientes con MELD ≤ 14 , es menor en los sujetos trasplantados que en los no trasplantados, se recomienda la inclusión en la lista de candidatos de TH a aquellos pacientes con una puntuación MELD ≥ 15 ; de cualquier modo, la escala MELD no ha funcionado como predictor de mortalidad pos TH, salvo en aquellos pacientes con MELD superior a 35.⁽²⁾

La escala MELD excluye las complicaciones como la ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea y la encefalopatía, complicaciones pulmonares y renales. La adición de variables como la natremia, han sido propuestas para mejorar el valor predictivo de la escala MELD.^(2,10)

Otra excepción en la escala MELD es el carcinoma hepático, en cuyo caso también se pueden añadir puntos extras al MELD bioquímico del paciente, añadiendo más o menos puntos según las características de tumor (tamaño, número de nódulos, alfafetoproteína, tiempo de espera y respuesta a otros procedimientos).⁽²⁾

■ **Hepatopatías virales: B (VHB) y C (VHC)**

La existencia de nuevos agentes antivirales orales han reducido de forma importante el número de pacientes con infección crónica por VHB que requieren trasplante. La supervivencia global con el TH es de 85% a un año y de 75% a cinco años. Para evitar la recurrencia de la infección pos trasplantes se han utilizados antivirales en combinación con inmunoglobulina contra hepatitis B, reduciendo el riesgo de infección del injerto a solo 5-10%.^(1,12)

La hepatitis C es la indicación más común de trasplantes hepáticos en el todo el mundo. De los infectados con VHC, el 80-90% serán portadores crónicos y el 20% desarrollará cirrosis. El tiempo de trasplante en estos pacientes es importante, ya que la reinfección del injerto es universal y el desarrollo de cirrosis en el injerto es del 20% a cinco años. El trasplante se debe retrasar hasta que el paciente muestre descompensación evidente o exista un hepatocarcinoma (HCC) asociado a la cirrosis. Aunque se han utilizado tratamientos específicos

para controlar la infección del VHC y evitar la recurrencia posterior al trasplante, hasta ahora los resultados han sido limitados con interferon α y rivabirina debido a que los pacientes en espera toleran poco el tratamiento, principalmente por neutropenia grave. Sin embargo, en los pacientes que toleran el tratamiento, la carga viral es disminuida en más de la mitad de los pacientes y un tercio de estos es VHC RNA negativo durante el tratamiento.⁽¹²⁾

■ **Enfermedad Hepática por Alcohol**

La enfermedad hepática por alcohol continua siendo la causa más frecuente de indicación de trasplante; sin embargo el (95%) de los pacientes no son enviados a un centro con programa para TH.⁽¹⁾ Como requisito para la evaluación deben cumplir con un adecuado tiempo de abstinencia al alcohol (mínimo 6 meses), además de una adecuada rehabilitación y sistema de soporte social.^(1,12) La hepatitis aguda alcohólica aguda ha sido considerada por mucho tiempo una contraindicación absoluta para el TH, ya que se relaciona con el consumo de alcohol y la abstinencia podría dar lugar a la recuperación en muchos casos.⁽²⁾

■ **Esteatohepatitis No Alcohólica**

Esta enfermedad se está volviendo más común especialmente entre las personas que padecen síndrome metabólico o resistencia a la insulina, pudiendo resultar en indicación de TH en aquellos pacientes con patrón necroinflamatorio o fibrosis; de tal manera que es indicación cada vez más frecuente de TH por cirrosis y fallo hepático. Es posible que algunos candidatos a TH sean excluidos debido a tales comorbilidades, especialmente aquellos con obesidad mórbida, ya que está en aumento el riesgo por infecciones y la estancia en cuidados intensivos y en el hospital. De tal manera, la indicación de TH en pacientes con un IMC superior a 35 debe ser discutida e individualizada por un equipo interdisciplinario.⁽²⁾

■ **Hepatitis Autoinmune**

El TH está indicado en estadios finales de la enfermedad, en caso de fallo hepático agudo o cuando el tratamiento inmunosupresor es infectivo o supone un gran riesgo de sepsis.⁽²⁾ En países occidentales las hepatopatías autoinmunes son una indicación frecuente de TH. El pronóstico es muy favorable, con una supervivencia $\geq 70\%$ a los 10 años y una tasa de recurrencia de 20-40% a partir de los 3 años de trasplante.⁽¹⁾

■ Carcinoma Hepatocelular

El CHC representa el 9.1% de las causas de muerte a nivel mundial, por lo que se ha convertido en una indicación frecuente de TH. En casos selectos, la supervivencia a 5 años excede el 70%.

Los mejores resultados se han visto en pacientes que cumplen los criterios de Milán (lesión única de ≤ 5 cm o tres tumores de ≤ 3 cm).⁽¹⁾ Los pacientes con CHC habitualmente tienen una función hepática conservada, por lo tanto, se prefiere utilizar la escala MELD ponderado, y vigilancia durante el tiempo en la lista de espera con un estudio de imagen cada 3 meses hasta el momento de trasplante o progresión de la enfermedad.

Recientemente ha existido un gran interés sobre el uso del retroceso tumoral en el que los pacientes con CHC que exceden los criterios de TH, son tratados con terapia locorregional (quimioembolización transarterial y/o ablación por radiofrecuencia), con el objetivo de disminuir el tamaño del tumor y así entrar en los criterios de TH, hasta el momento es una medida controvertida. Las guías actuales recomiendan apegarse a los criterios de Milán.^(1,12)

■ Falla Hepática Aguda

La única intervención terapéutica que ha demostrado un efecto beneficioso en el fallo hepático fulminante es el trasplante hepático. El pronóstico de este síndrome varía dependiendo de diversos factores, pero se considera que la tasa de mortalidad en general, sin trasplante hepático, se acerca al 80%.⁽³⁾ La FHA representa todo un reto para determinar el momento exacto del TH o el momento del abandono de la indicación. La FHA progresa con gran frecuencia a fallo orgánico múltiple que contraindica a su vez, la realización del trasplante.

Hasta el momento, se tratan de determinar predictores de desenlace que permiten diferenciar aquellos pacientes con alta posibilidad de recuperación espontánea de quienes requieren un trasplante como única probabilidad de supervivencia.⁽¹⁾ Se conocen cuatro factores que pueden ayudar a determinar el pronóstico:⁽¹²⁾

- Etiología
- Gravedad de progresión de la enfermedad
- Edad del paciente
- Marcadores serológicos

El reto principal durante las primeras horas de evaluación de un paciente ante una FHA es identificar a los pacientes que requerirán un TH, para ello los criterios de Hospital King's College han sido de gran utilidad.⁽³⁾ A pesar de su alta especificidad (82%), estos criterios han sido criticados por la baja sensibilidad (68%) para determinar el pronóstico de la FHA no secundaria a la ingesta de paracetamol. Si se cumplen todos los criterios, las posibilidades de supervivencia son menores al 10%.⁽¹⁾

■ **Tabla 2.** Indicación de trasplante hepático en insuficiencia hepática aguda o FHF de acuerdo a los criterios del King's College Hospital (Londres)⁽⁶⁾

FHF no asociada a acetaminofeno(*)	FHF asociada a acetaminofeno(*)
Criterio mayor: • Tiempo de protombina >100 seg (INR >6,5) independiente del grado de encefalopatía	Criterio mayor: • pH <7,3 (independiente del grado de encefalopatía)
Criterios menores (≥3 criterios): • Edad <10 o >40 años. • Etiología: hepatitis no-A, noB, indeterminada, halotano o reacción idiosincrásica a fármacos. • Intervalo de tiempo entre inicio ictericia y aparición de encefalopatía mayor de 7 días. • Tiempo de protrombina >50 seg (INR>3,5) • Bilirrubina plasmática >17,6 mg/dL	Criterios menores: • Tiempo de pro-trombina >100seg (INR>6,5). • Creatinina sérica >3,4 mg/dL en pacientes con encefalopatía grado III o IV.
	*La presencia de criterio mayor o de 3 criterios menores predice ≥95% mortalidad. **La presencia de criterio mayor o de 2 criterios menores predice ≥95% mortalidad.

La escala MELD tiene un valor limitado como indicador de trasplante hepático. Probablemente el mayor déficit de MELD es que no tiene en cuenta variables clínicas que han demostrado ser importantes en el pronóstico de estos pacientes, como son la edad o el intervalo entre la ictericia y la encefalopatía. Por lo tanto, en el momento actual, este índice no sustituye a los criterios tradicionales de trasplante, pero aporta una información adicional y dinámica de la evolución del paciente.⁽³⁾

Como regla general debe considerarse a todo paciente con FHA como candidato potencial para trasplante, por lo tanto, debe ser referido a un centro especializado en trasplantes.⁽¹⁾

Contraindicaciones para TH

La lista de contraindicaciones absolutas y relativas es cada vez más reducida. Son situaciones que técnicamente el trasplante o disminuyen las posibilidades de supervivencia. Existen enfermedades asociadas (ej: cardiopulmonares) cuyo mal pronóstico condiciona la sobrevida independientemente del TH. La edad no es una contraindicación formal en sí, pero los pacientes mayores de 70-75 años y especialmente si se trasplantan con una enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor morbilidad y sus resultados son algo inferiores que en los receptores de menor edad.⁽⁶⁾ Las contraindicaciones relativas no excluyen de manera definitiva pero inciden negativamente en el resultado, suelen ser impedimentos de índole anatómico para realizar una correcta técnica quirúrgica o enfermedades que conllevan un peor pronóstico pos trasplante.

■ Absolutas(5)

1. Enfermedad Maligna Extrahepática
2. Malignidad hepática avanzada
3. Abuso de sustancias psicoactivas y alcohol
4. Daño cerebral irreversible
5. SIDA
6. Sepsis Extrahepática no controlada
7. Comorbilidad severa (pulmonar-cardíaca)
8. Cirrosis compensada (Child A) o sin complicación mayor

■ Relativas(5)

1. Trombosis venosa portal
2. Sepsis biliar o intrahepática
3. Ausencia de apoyo social
4. Enfermedad psiquiátrica
5. HIV positivo
6. Edad mayor de 65 años
7. Obesidad IMC ≥ 40

Conclusiones:

- 1- Los pacientes con una indicación de TH deben ser sometidos a un profundo estudio antes de ser incluidos en la lista de espera.^(2,7,8)
- 2- Se aplicaran sistemas de estadiaje clínico validados internacionalmente y reconocidos por su efectividad para categorizar la gravedad y riesgo de mortalidad de los receptores en lista de espera y priorizar la asignación del órgano, a saber, Modelo Pediátrico para Enfermedad Terminal Hepática (PELD Score) y Modelo para Enfermedad Terminal Hepática (MELD Score).⁽¹²⁾
- 3- Los resultados a medio y largo plazo son peores en pacientes de edad avanzada, sin embargo, la edad per se no constituye una contraindicación absoluta para limitar el acceso al TH.^(2,4)
- 4- No existe un límite de edad para recibir un TH, ya que los resultados también son buenos en el paciente mayor, de igual manera se debe realizar un estudio multidisciplinario para descartar comorbilidades.^(2,10)
- 5- Los pacientes con enfermedad hepática alcohólica candidatos a trasplante requieren soporte y evaluación psiquiátrica y psicosocial pre y post TH.⁽²⁾
- 6- El CHC es una excepción particular al MELD que requiere la atribución de puntos extra a la indicación de TH. Estos puntos deben considerar tamaño, número de los nódulos, AFP y recurrencia tras otras terapias.^(1,2)
- 7- No hay conceso sobre el intervalo entre la remisión de la neoplasia y la indicación del TH, se recomienda una valoración oncológica para establecer el riesgo de recidiva antes de decidir la indicación de TH.⁽⁴⁾
- 8- En la actualidad, no hay contraindicación absoluta para el TH en pacientes infectados por el VIH.⁽⁴⁾

9- El TH es el tratamiento de elección de la FHA de cualquier etiología. Existen indicaciones claras como pacientes con puntaje MELD ≥ 15 y criterios de Hospital King's College que ayudan a determinar el momento y la población que se beneficiará del trasplante.⁽¹⁾

10- El TH se indica en pacientes con Hepatitis Autoinmune con cirrosis descompensada o refractaria al tratamiento y en casos de Hepatitis Autoinmune fulminante.⁽¹⁾

11- Solís R Luis Llorca C Fernando. *Ley de Donación y Trasplante de Órganos y tejidos humanos*. Diario Oficial La Gaceta. 2016, 71:4-25.

12- Vilatobá M Eckhoff D Contreras J. *Selección del receptor para trasplante hepático*. Revista Investigación Clínica 2005; 57:244-251.

Conclusiones:

1- Aguirre J Torre A Vilatobá M. *Indicaciones de Trasplante Hepático*. Revista de Investigación Clínica 2014; 66:534-546.

2- Burroughsy A Graziadei I Pirrenne J. *Guías de práctica Clínica EASL: Trasplante Hepático*. Journal of Hepatology 2016; 64: 433-485.

3- Campillo A Bernal V Serrano M.T. *Fallo hepático fulminante: indicaciones de trasplante y resultados*. Gastroenterología Hepatología 2006; 31:46-50.

4- Feldman M Friedman L Brandt L. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia-U.S.A 5th Edition, 2011.

5- Guevara L. *Cuando considerar un paciente para trasplante hepático*. Revista Colombiana Gastroenterología 2005; 20:19-25.

6- Hepp J Zapata R Buckel E *et al.* *Trasplante Hepático en Chile: Aspectos generales, indicaciones y contraindicaciones*. Revista Médica Chile 2008; 136:793-804.

7- Mulholland M Lillemoe K Doherty K Maier R Simeone D Vpchurch G. *Greenfield's Surgery*. Elsevier Saunders. Philadelphia-U.S.A 10th Edition, 2016.

8- Presidencia Ejecutiva-Gerencia Médica. *Política Institucional de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos*. Caja Costarricense del Seguro Social. 2012;20:2-10.

9- Ruf A Villamil F. *Indicaciones y oportunidad del trasplante hepático*. Acta Gastroenterología Latinoamericana 2008; 38:75-88.

10- Santos O Marin J Muñoz O *et al.* *Trasplante Hepático en adultos: Estados del arte*. Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología 2012; 27:21-31.