



FRONTERAS EN LA INMUNOSUPRESIÓN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Estrategias de inmunosupresión en el paciente trasplantado por hepatocarcinoma**Javier Fernández Castroagudín, Esther Molina Pérez y Evaristo Varo Pérez***Unidad de Trasplantes Abdominales, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España*

El trasplante hepático constituye la alternativa terapéutica más eficiente del carcinoma hepatocelular en estadio inicial tanto en términos de supervivencia como en tasa de recurrencia¹. Representa actualmente el 10-12% de las indicaciones de trasplante hepático en Europa y Estados Unidos, superando el 25% en áreas geográficas con elevada prevalencia de infección por los virus de las hepatitis B y C.

La tasa de recurrencia del hepatocarcinoma tras el trasplante hepático, aunque baja —inferior al 15% cuando se aplican criterios restrictivos de selección—, sigue constituyendo un problema de primera magnitud, toda vez que supone un impacto deletéreo sobre la supervivencia del receptor². De forma intuitiva, parece poco deseable un estado de inmunosupresión en un paciente con cáncer, ya que la eliminación del sistema inmunológico antitumoral podría conllevar un incremento del riesgo y agresividad de la recurrencia. Inversamente, una modulación o minimización de la terapia inmunosupresora podría disminuir la tasa de recurrencia tumoral tras el trasplante o reducir su impacto. No obstante, la evidencia disponible al respecto es escasa, debido fundamentalmente a dificultades metodológicas (necesidad de grandes tamaños muestrales para demostrar beneficio en supervivencia y/o tasa de recurrencia, heterogeneidad de las muestras) y a la influencia de otros factores, como la biología tumoral o el tiempo de permanencia en lista de espera.

A pesar de ello, la demostración de los efectos antiangiogénico y antiproliferativo *in vitro* de los inhibidores mTOR (sirolimus y everolimus) ha conducido a proponerlos como la base de la inmunosupresión en receptores de un trasplante con la indicación de neoplasias con

el fin de disminuir la tasa de recurrencia (profilaxis terciaria), o en aquellos con neoplasias establecidas (*de novo* o recurrencia del tumor primario), aislados o coadyuvantes de otras terapias oncológicas, con el fin de retardar la progresión tumoral³. Si bien se ha demostrado experimentalmente su beneficio oncológico, existen escasas evidencias clínicas que lo confirmen, comunicando una disminución en la recurrencia y un aumento de supervivencia en receptores tratados con sirolimus frente a aquellos tratados con inhibidores de la calcineurina⁴. No obstante, el riesgo incrementado de rechazo agudo tras la conversión a sirolimus y la alta incidencia de eventos adversos (dislipemia, mielotoxicidad, retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica), han conducido a que los protocolos de inmunosupresión con este fármaco en trasplante hepático no se hayan generalizado.

A pesar de la falta de evidencia actual, con los indicios de los que disponemos, es razonable recomendar una pauta de inmunosupresión con mTOR en pacientes con recurrencia tumoral probada o en aquellos con criterios de mal pronóstico para la misma en la pieza del explante (invasión vascular, superación de los criterios morfológicos restrictivos, satélites, pobre grado de diferenciación).

Bibliografía

- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9.

-
2. Castroagudín JF, Molina E, Bustamante M, Tomé S, Otero E, Martínez J, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a thirteen-year single-center experience. *Transplant Proc.* 2008;40:2975-7.
 3. Castroagudín JF, Molina E, Tomé S, Otero E, Rodríguez M, Varo E. Safety of an immunosuppressant protocol based on sirolimus in liver transplant recipients with malignancies or high risk of tumor recurrence. *Transplant Proc.* 2009;41:1003-4.
 4. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008;14:633-8.