



## MESA REDONDA I: EL TRASPLANTE HEPÁTICO COMO PROFESIÓN

## Formación y entrenamiento del cirujano de trasplante

**Rubén Ciria**

Unidad de Cirugía Hepática y de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

El trasplante hepático puede considerarse uno de los procedimientos más complejos en cuanto a formación integral de un cirujano. Para llegar a ser un cirujano de trasplante hepático independiente es necesario un alto nivel de cualificación tanto a nivel intelectual como técnico. Objetivo: Evaluar los procesos globales para el entrenamiento y acreditación de un cirujano de trasplante hepático.

Se realizó una búsqueda bibliográfica expansiva incluyendo los siguientes términos de búsqueda (*liver, transplant, transplantation, mentorship, mentoring, training, surgeons, learning curve*) en bibliografía inglesa, sin otras limitaciones, en buscadores tradicionales (Google, Yahoo) y en buscadores médicos (Pubmed, Cochrane, Embase). Se buscaron también los procedimientos de obtención de acreditación de cirujanos de trasplante tanto en Europa como en Estados Unidos.

De toda la búsqueda realizada, no se obtuvo ningún resultado de manuscritos específicos analizando la implementación ni la formación de los cirujanos de trasplante hepático. Asimismo, únicamente se objetivaron 4 manuscritos relativos a la formación y curva de aprendizaje de los cirujanos en los aspectos del donante vivo derecho y del procedimiento tipo Split. En cuanto a los procedi-

mientos de obtención de acreditación como cirujano de trasplante hepático existen procedimientos definidos (aunque no carentes de arbitrariedad) para la obtención del título tanto a nivel europeo (Unión Europea de Médicos Especialistas [UEMS]) como en América (TACC [Transplant Accreditation and Certification Council]). Ambos procedimientos son heterogéneos y difieren tanto en el acceso a ellos (realización o no de fellowships acreditados y certificados) como en los procedimientos necesarios (logbooks, participación en procedimientos complejos tipo bipartición o donante vivo, otros órganos involucrados, etc.). En la actualidad no existe en España un procedimiento establecido para la formación, la acreditación y el acceso de los cirujanos generales a los equipos de trasplante hepático una vez finalizada la formación como especialistas vía MIR.

En la actualidad existe únicamente cierta intención de certificación solvente a nivel europeo con los "Boards" de la UEMS, entre los cuales están los de trasplante hepático, si bien es discutible su obtención y desarrollo. A nivel nacional sería deseable un proceso de acreditación controlada para la integración de cirujanos a los equipos de trasplante hepático con una formación correcta, moderna y con garantías.



## MESA REDONDA I: EL TRASPLANTE HEPÁTICO COMO PROFESIÓN

**Acceso a los equipos de trasplante: para el hepatólogo**

**María Ángeles Vázquez Millán**

Unidad de Trasplante Hepático, EOXI A Coruña, A Coruña

El trasplante hepático ha experimentado una extraordinaria evolución desde sus inicios, cuando era considerado un procedimiento experimental, hasta la actualidad, en que se considera el tratamiento más eficaz para pacientes con cirrosis descompensada, hepatocarcinoma e insuficiencia hepática aguda grave. Este desarrollo ha hecho que el número de pacientes referidos para valoración en las unidades de trasplante sea cada vez mayor, por lo que el hepatólogo se ha convertido en una figura crucial en el manejo pre- y posoperatorio de estos pacientes.

El hepatólogo con dedicación específica al trasplante hepático debe contar con habilidades en el manejo de la enfermedad hepática crónica y terminal y del paciente transplantado; debe poseer conocimientos sobre anatomía y fisiopatología hepatobiliar, inmunología, anatomía patológica, enfermedades infecciosas y manejo de fármacos inmunosupresores, y debe contar con habilidades en la realización de técnicas relacionadas como ecografía y biopsia hepática.

En los períodos iniciales del trasplante hepático, al tratarse de un procedimiento realizado en pocos centros y por un número reducido de profesionales, la formación específica se adquiría de forma prácticamente autodidacta a través de rotaciones en centros con mayor experiencia y asistencia a reuniones multidisciplinares, pero sin unos criterios claramente establecidos.

Los programas de las especialidades de aparato digestivo y medicina interna tienen como objetivos formativos fundamentales relacionados con el trasplante hepático

que el especialista conozca las indicaciones y contraindicaciones de este procedimiento terapéutico. Los conocimientos y habilidades adquiridas durante el período de residencia parecen claramente insuficientes para poder desarrollar una actividad profesional no supervisada en el campo de la hepatología en general y del trasplante hepático en particular, por lo que es preciso implementar programas formativos específicos que permitan garantizar la asistencia del creciente número de pacientes atendidos en las unidades de trasplante. En países con gran tradición en el campo del trasplante hepático se ha iniciado el desarrollo de programas de acreditación específica en esta área de la medicina.

Además de las dificultades reseñadas previamente para la adquisición de conocimientos específicos, hay aspectos relacionados con la gestión sanitaria que pueden dificultar el acceso de los profesionales con formación especializada a las unidades de trasplante, entre los que se encuentran la existencia de listados de contratación en algunas comunidades en los que no se incluye la acreditación de conocimientos en trasplante, la ausencia de definición de plazas perfiladas de alta especialización y la eventualidad de los profesionales sanitarios.

Las sociedades científicas tienen un papel fundamental en la formación de los hepatólogos con actividad centrada en el trasplante hepático que permite garantizar el acceso a las unidades de trasplante de profesionales que realicen la asistencia de los pacientes con estándares adecuados de calidad.



## MESA REDONDA I: EL TRASPLANTE HEPÁTICO COMO PROFESIÓN

**Acceso a los equipos de trasplante: para el cirujano****Gerardo Blanco Fernández**

GHUB-Hospital Infanta Cristina, Badajoz

**Introducción:** La dedicación a la cirugía de trasplante exige una serie de valores de compromiso, dedicación y capacidad de trabajo en equipos multidisciplinares. Además de una extensa formación y capacidad técnica, se requieren conocimientos médicos para afrontar el posoperatorio; así como formación en aspectos legales y éticos. En España no existe como tal una especialidad médica en trasplantes, sino que es un área de dedicación a la que se accede desde especialidades afines como la cirugía general y del aparato digestivo o la cirugía pediátrica en el caso del trasplante hepático. El número de cirujanos con dedicación al trasplante es muy pequeño con respecto al total de cirujanos existentes en España y el acceso a trabajar como profesional de los equipos de trasplante puede variar de unos centros a otros.

**Material y métodos:** Para conocer algunos aspectos relacionados con el acceso al trasplante para el cirujano se han pasado 2 encuestas. Por un lado, y a través de la SETH (Sociedad Española de Trasplante Hepático), a los cirujanos responsables de unidades de trasplante hepático en España. Por otra parte, con la colaboración de la AEC (Asociación Española de Cirujanos), a los profesionales que podrían enfrentarse a dicho acceso en los próximos años: residentes de cirugía de tercer, cuarto y quinto año. En la primera se han tenido en cuenta aspectos como número de cirujanos por unidad, distribución por edad de estos, grado de autonomía dentro de la unidad, oportunidad de entrada de nuevos profesionales y forma de acceso. En la segunda se han considerado aspectos como la percepción del trasplante como profesión de futuro, interés en este y visión sobre posibilidad de acceso, entre otros.

**Resultados:** Se han remitido 25 encuestas a responsables de unidad y se han recibido 20. El número más ha-

bitual de cirujanos por unidad de trasplante es de 8. El 75% considera que el número de cirujanos con autonomía total para trasplante por unidad debe ser de 3 o 4 cirujanos. En casi la mitad de los centros, el cirujano más joven tiene más de 5 años de experiencia. En un 25% de los centros la contratación de personal es por bolsa de trabajo, con independencia de los responsables de la gestión. En la mitad de los centros no se facilita la posibilidad de enviar fuera a un cirujano durante un período prolongado para completar su formación. Mientras que el 40% de los responsables de unidades de trasplante consideran que debería accederse a través de fellowship, en casi la mitad de los centros se accede por generarse plazas vacantes y contratación en ese momento. Se han remitido 525 encuestas a residentes de cirugía y se han recibido 98. El 52% de los residentes que han respondido no cuentan con programa de trasplante en su hospital. Un 87% ha rotado, piensa rotar o tiene unidad de trasplante en su hospital. Solo a un 12% del total de residentes le gustaría trabajar en una unidad de trasplante y un 52,6% manifiesta que no querría hacerlo. Consideran el trasplante como gratificante un 12,6% y como excesivamente demandante y que no compensa un 36,8%. El 86% de los residentes consideran que el trasplante no es accesible en caso de querer dedicarse a él.

**Conclusiones:** Consideramos el grado de participación de los residentes encuestados bajo. Los responsables de unidad no perciben en general necesidad de aumentar el acceso de profesionales al trasplante, pero sí cambios en la forma de hacerlo. Solo un 12% de los residentes manifiestan que querrían pertenecer a un equipo de trasplante. Los residentes, en su mayoría, ven posibilidades muy limitadas de acceder al trasplante como profesión.



## MESA REDONDA I: EL TRASPLANTE HEPÁTICO COMO PROFESIÓN

**El relevo generacional****Javier Briceño**

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

La realización del primer trasplante hepático en España hace 33 años impulsó la incorporación de esta modalidad de tratamiento a través de los 24 equipos de trasplante de hígado que conforman el panorama nacional. En la mayoría de ellos, cirujanos pioneros y hepatólogos entusiastas emprendieron la difícil tarea de desarrollar y consolidar los programas respectivos. Sin embargo, la propia naturaleza del trasplante hepático, que precisa una gran formación teórica y técnica, junto con los consabidos sacrificios y obligaciones que conlleva su pertenencia, hacen del relevo generacional un problema prioritario a tener en cuenta en un futuro no muy lejano. A esto se añade la falta de previsión y definición en el liderazgo dentro de los equipos y la creciente desmotivación de los médicos residentes para acceder a ellos. El término *relevo generacional* es un término empresarial derivado de las necesidades de las empresas pequeñas, generalmente familiares. Por similitud, un equipo de trasplante es parecido a una empresa liderada por un responsable, con subordinados de diverso nivel de independencia, formación e implicación. El relevo generacional comporta esencialmente 3 aspectos independientes: a) el problema de la sucesión/sustitución del líder; b) el tratamiento de la reserva de talento, especialmente de profesionales suficientes y claves en los equipos, y c) el acceso a los equipos de individuos interesados. Si bien algunos equipos se han enfrentado al no fácil problema de la sucesión del liderazgo, la mayoría de ellos lo harán en breve o en un plazo más tardío en ausencia de un diseño previo. El relevo generacional en los equipos de trasplante hepático debe asegurar el desempeño efectivo

continuo de la organización, haciendo provisiones para el desarrollo, el reemplazo y la aplicación estratégica de personas clave a lo largo del tiempo. A través del entrenamiento, las actividades de aprendizaje y el incremento de competencias se puede garantizar la disponibilidad de "talentos": vital para el crecimiento, la estabilidad y la continuidad de los equipos. El liderazgo del equipo supone el compromiso con el entrenamiento y mentoring de las generaciones de relevo, así como de la evaluación y el desarrollo de los diferentes miembros, sobre todo de los futuros líderes. Un buen plan de relevo generacional en un programa de trasplante hepático debe:

1. Registrar las habilidades, competencias y metas de sus profesionales.
2. Conocer a fondo las necesidades estratégicas del equipo, sus roles y posiciones actuales y futuras.
3. Comparar habilidades, competencias y metas de sus individuos con las necesidades estratégicas y roles actuales y futuros.
4. Propiciar e implementar en cada miembro del equipo la capacitación y rotación de funciones.
5. Apoyar al talento, continuando su capacitación a la medida de sus necesidades.

Un plan adecuado permitirá un relevo generacional y organizacional que mantenga y mejore constantemente los resultados en trasplante; aproveche la incorporación de nuevas técnicas quirúrgicas; desarrolle e implemente la investigación en el equipo, y mantenga un potencial poder de atracción y retención de los mejores talentos.



## MESA REDONDA I: EL TRASPLANTE HEPÁTICO COMO PROFESIÓN

**El trasplante hepático y la mujer**

**Sonia Pascual<sup>1</sup>, Itxarrone Bilbao<sup>2</sup>, Marina Berenguer<sup>3</sup>, Yiliam Fundora<sup>4</sup>, Gloria Sánchez<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Unidad Hepática, Servicio de Digestivo, CIBEREHD, HGU, Alicante. <sup>2</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Digestivo, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona. <sup>3</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Servicio de Digestivo, CIBEREHD, Hospital La Fe, Universidad de Valencia, Valencia. <sup>4</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Servicio de Cirugía, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. <sup>5</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Río Ortega, Valladolid

Las mujeres han logrado en este año las mejores notas en selectividad en 14 de las 17 comunidades autónomas; suponen el 54% de los universitarios y el 58% del total de los graduados. En la carrera de medicina son mayoritarias desde hace años, con cifras superiores al 65% en la mayor parte de las facultades. Además, en un estudio reciente realizado en Estados Unidos, se ha demostrado que los pacientes atendidos por un médico internista mujer fallecían menos y reingresaban menos que los atendidos por médicos varones<sup>1</sup>.

Sin embargo, a pesar de todas estas cifras totalmente objetivas, no hay una correlación con los porcentajes ocupados por mujeres en puestos de jefatura, puestos directivos o presidencias en colegios de médicos. La Organización Médica Colegial (OMC) reconoce que, aunque actualmente un 49% de sus colegiados son mujeres, solo 4 de los 52 colegios españoles tienen como presidenta a una mujer. Además, en una encuesta realizada por la OMC sobre la situación laboral se demostró que la precariedad y la temporalidad eran más frecuentes en las mujeres. De hecho, el 68% de las mujeres no tienen plaza en propiedad frente al 53% de los varones, y hasta el 18,5% tiene contratos temporales de menos de 6 meses frente al 9,2% de los varones.

En este sentido, la hepatología y el mundo del trasplante hepático no son una excepción. En una encuesta realizada por GEMHEP (Grupo Español de Mujeres Hepatólogas) en 120 hospitales de más de 200 camas, sobre la distribución de sexos en el ámbito de la hepatología, se detectó

que había 423 médicos dedicados total o parcialmente a esta especialidad, de los cuales 184 eran varones (43,7%) y 239 mujeres (56,3%). Solo un 21% de todos los puestos de jefatura en hepatología están ocupados por mujeres. En lo que respecta al trasplante, en los 24 hospitales españoles con programa de trasplante hepático hay un total de 116 hepatólogos y 161 cirujanos con dedicación parcial o completa al trasplante. Un 50% de los hepatólogos son mujeres, frente a un 22% de mujeres entre los cirujanos. Solo 5 mujeres ocupan puestos de jefatura entre las hepatólogas y solo una mujer cirujana es jefe de sección o servicio. Y esta es una situación que se repite en países con un nivel de desarrollo similar al de España<sup>2</sup>. En Estados Unidos se ha descrito que las mujeres médicas están menos representadas en los puestos de profesor e incluso tienen un salario más bajo que sus colegas varones<sup>3,4</sup>.

Además, la participación de las mujeres como ponentes en cursos y simposios es minoritaria tanto en los eventos organizados por la industria farmacéutica como por las sociedades científicas (a pesar del alto porcentaje de presentación de comunicaciones/trabajos liderados por mujeres en congresos nacionales e internacionales).

Los argumentos esgrimidos para justificar estas discrepancias son muy variados. Podría considerarse que es cuestión de tiempo, que la incorporación masiva de la mujer al mercado laboral es reciente y que ese panorama debe cambiar en los próximos años. Pero estamos

avanzando el siglo XXI, las mujeres suponen un porcentaje muy alto desde hace muchos años en los estudios de medicina y el panorama es el mismo o ha variado muy poco. Son numerosos los movimientos de mujeres en general, y en la medicina en particular, que reclaman una igualdad real. Una balanza más equilibrada en nuestra sociedad que mejore las oportunidades para promocionarse en nuestros puestos de trabajo y desarrollar todo el potencial que cada ser humano tiene, con independencia del sexo con el que ha nacido. Indudablemente este es un camino que requerirá que las mujeres y los varones trabajen juntos, ya que ambos nos beneficiaremos de las consecuencias de crecer en el respeto mutuo.

### Bibliografía

1. Tsugawa Y, Jena AB, Figueroa JF, Orav EJ, Blumenthal DM, Jha AK. Comparison of Hospital Mortality and Readmission Rates for Medicare Patients Treated by Male vs Female Physicians. *JAMA Intern Med.* 2017;177:206-13.
2. Dwyer KM, Clark CJ, MacDonald K, Paraskeva MA, Rogers N, Ryan J, et al. Gender Equity in Transplantation: A Report from the Women in Transplantation Workshop of the Transplantation Society of Australia and New Zealand. *Transplantation.* 2017;101:2266-70.
3. Parks AL, Redberg RF. Women in Medicine and Patients Outcomes. Equal Rights for Better Work. *JAMA Intern Med.* 2017;177:161.
4. Garcia-Tsao G. Empowering women: Perspective from a hepatologist. *Hepatology.* 2016;64:1831-3.



## MESA REDONDA I: EL TRASPLANTE HEPÁTICO COMO PROFESIÓN

## ¿Cómo impactan en los resultados del trasplante hepático variables relacionadas con la fatiga?

**Andrea Boscà Robledo**

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

**Introducción:** El trasplante hepático de donante cadáver no ofrece la posibilidad de elegir el momento de realizarlo, por lo que el día, la hora o la simultaneidad son variables no controlables y que se pueden relacionar con la fatiga del equipo quirúrgico.

**Objetivo:** El objetivo del estudio es conocer si existe relación entre variables que pueden condicionar la fatiga del cirujano en la supervivencia general del paciente, las complicaciones vasculares y las biliares, la duración de la cirugía, la isquemia fría y la reintervención precoz por hemorragia.

**Material y método:** Se analizaron 439 trasplantes hepáticos sucesivos en adultos realizados en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia entre 2012 y 2016. La variable principal es el trasplante hepático solitario (THS) con más de 12 h de diferencia del trasplante anterior o el trasplante hepático consecutivo (THC) con menos de 12 h del último trasplante. Las variables secundarias que pueden influir en la fatiga son: hora de inicio, mañana/tarde/noche, entre semana o fin de semana, número de trasplantes esa semana y si el cirujano de la hepatectomía o del implante ha tenido cirugía programada ese día. Los resultados a valorar son la supervivencia del paciente, las complicaciones vasculares y biliares, la reintervención precoz por hemorragia, la duración del trasplante y la isquemia fría. Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa Stata 12.1. Las variables cualitativas se han estudiado con el test de la  $\chi^2$  y las cuantitativas con la t de Student. El análisis multivariante se ha completado con modelos de regresión. Un valor de  $p < 0,05$  se ha considerado estadísticamente significativo.

**Resultados:** De los 439 pacientes transplantados, 81 fueron THC representando el 18,45% del total. Las caracte-

rísticas del receptor y del donante son similares en los 2 grupos y únicamente hay diferencias en los THC donde hay más receptores con cirrosis alcohólica (54,32%). En la supervivencia general no se han objetivado diferencias en las variables relacionadas con la fatiga. Tampoco existen diferencias de supervivencia entre THC y THS ( $p = 0,59$ ). Respecto a las complicaciones vasculares, no se han objetivado diferencias siendo en los THC del 4,94% frente al 6,42% de los THS ( $p = 0,61$ ). En cuanto a las complicaciones biliares, se observa un 8,64% en los THC frente a un 8,94% en los THS sin hallarse diferencias. Aunque hay más reintervenciones por hemorragia en los THC (12,35%) frente a los THS (7,54%), esta diferencia no llega a ser significativa. La duración de ambos tipos de trasplante apenas difiere, siendo de 294,44 min en los THC frente a 298,73 min en el THS. Únicamente hay diferencia en la duración del trasplante cuando ha habido 2 trasplantes o menos a la semana (301,58 min) frente a más de 2 por semana (287,59 min) con un valor de  $p = 0,05$  y diferencias significativas en los tiempos de isquemia fría, que son menores en los THS ( $p = 0,03$ ). Además, ser fin de semana y horas finales de la noche e iniciales del día aumenta la isquemia fría de forma significativa con un valor de  $p = 0,01$  en ambos casos.

**Conclusiones:** Según los resultados obtenidos, se puede concluir que las variables relacionadas con la fatiga no influyen en la supervivencia del paciente, las complicaciones vasculares, biliares ni la reintervención por hemorragia precoz. La duración de la intervención es inversamente proporcional a la frecuencia de trasplantes por semana. Los tiempos de isquemia fría están influenciados por el horario y el día del trasplante.



## MESA REDONDA II: HORIZONTES Y RETOS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

**En la donación****Luis Miguel Marín Gómez***Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

Dado el desequilibrio entre donantes y candidatos (a favor de estos últimos), el incremento de la lista de espera de trasplante hepático es una realidad presente a nivel global. El incremento progresivo de pacientes en lista de espera es precisamente el verdadero estímulo para buscar nuevas opciones de donación hepática.

Hasta 1968 los primeros trasplantes hepáticos se realizaron con donantes en muerte cardiocirculatoria, sin bien la expansión del proceso de donación fue gracias al desarrollo del concepto de "muerte encefálica" por la Universidad de Harvard. A principios de la década de 1990 se flexibilizaron de manera significativa los criterios de aceptación. Es la idea del "donante con criterios expandidos". Paralelamente, la técnica quirúrgica de donación se adapta a las necesidades locales y a la obligación de resolver el problema de la mortalidad en la lista de espera pediátrica. Se describe la partición hepática y el uso de injertos parciales, ya sea con donante vivo (1 injerto parcial y trasplante dual) o donante cadáver (split liver clásico/2 adultos, trasplante auxiliar y trasplante pediátrico con injertos monosegmentarios). Dado que la tasa de donantes en muerte encefálica se estabiliza, se vuelve al origen y surge un interés renovado por la donación en muerte cardiocirculatoria a final de la década de 1990.

A pesar de la necesidad de más órganos, se sigue desechando una proporción variable de injertos hepáticos. Para minimizar este hecho, se investigan nuevas técnicas que minimizan el daño isquemia/reperfusión o se desarrollan órganos artificiales a partir de bioimpresión en 3D. Estos son los nuevos horizontes y retos en la donación del trasplante hepático:

1. Técnicas para minimizar el daño isquemia/reperfusión:

- A. Pretratamiento del donante. Dado que la isquemia hepática y el daño por isquemia/reperfusión representan el principal mecanismo subyacente para la disfunción del injerto, se han investigado numerosos fármacos, aditivos para soluciones de preservación e incluso estrategias de terapia génica para minimizarlo.
- B. Perfusion. Con esta técnica se pretende remediar un ambiente lo más parecido al fisiológico para recuperar el daño de isquemia/reperfusión. Permite valorar la viabilidad del injerto, así como mejorar la función de este.
  - In situ regional normotérmica. Restaura la circulación con sangre oxigenada a 37 °C en los órganos abdominales del donante *in situ*, mediante el uso de un ECMO (oxigenador extracorpóreo de membrana).
  - Ex situ:
    - Hipotermia. Perfusion a 10 °C de injerto con/ sin oxigenación del líquido. Mejora los marcadores de daño hepatocelular tras el recalentamiento.
    - Normotermia. Perfusion con sangre oxigenada a 37 °C que permite valorar la función del injerto durante un largo intervalo de tiempo (< 12 h).
    - Subnormotermia. Solo en modelos animales o en injertos desechados como no válidos. In-

- crementa las concentraciones de ATP (trifosfato de adenosina) y el consumo de oxígeno.
- C. Persuflación. Es la perfusión de oxígeno gaseoso de manera anterógrada o retrógrada. Se basa en el aporte extra de oxígeno en una situación de hipoxia.
2. Bioimpresión de injertos artificiales en 3D. Son modelos experimentales en animales pequeños en los que se crea un órgano a partir de un andamiaje generado por bioimpresoras 3D que es colonizado por células modificadas genéticamente.



## MESA REDONDA II: HORIZONTES Y RETOS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

**En la supervivencia del receptor****Francisco Javier Bustamante**

Hospital Universitario de Cruces, Bilbao

El escenario del trasplante hepático está evolucionando rápidamente debido a los avances en el manejo medi-coquirúrgico y de la inmunosupresión, a la mayor disponibilidad de donantes y a la progresiva disminución de candidatos con hepatopatía por virus de la hepatitis C (VHC). Esta situación está influyendo en la reconsideración de indicaciones previamente desestimadas —como los pacientes con criterios expandidos de hepatocarcinoma, fallo agudo en paciente crónico o hepatitis alcohólica, pero también en la aceptación de candidatos con comorbilidad, fragilidad física o edad avanzada—, situaciones que conllevan un riesgo aumentado de complicaciones en el postrasplante. Sin embargo, a pesar de que los candidatos presentan cada vez más patología cardiovascular, metabólica, renal o antecedentes de cáncer no hepático, existen pocos estudios que analicen el impacto acumulativo de estas comorbilidades en la supervivencia postrasplante; así como tampoco se dispone de herramientas específicas para la evaluación de estos pacientes “de alto riesgo”. Estas limitaciones del proceso de selección son también relevantes en los pacientes con cirrosis por esteatohepatitis, una indicación que está sustituyendo al VHC en los países desarrollados y que se asocia a comorbilidades metabólicas (obesidad, diabetes, hipertensión y dislipemia) que pueden complicar el posoperatorio y habitualmente empeoran con el trasplante.

Como en todas las áreas de la medicina, es esencial determinar si un paciente se va a beneficiar de un determinado tratamiento; esta cuestión es aún más relevante en el ámbito del trasplante, dado que este tratamiento no

está disponible para todos los candidatos y conlleva una cirugía y una inmunosupresión notablemente agresivas, cuyo impacto en un paciente con comorbilidades puede anular el beneficio terapéutico del trasplante. Por ello, aunque el sistema de trasplantes está organizado en función de la gravedad (urgencia) de los candidatos, los conceptos de utilidad y beneficio terapéutico cada vez son más relevantes en el proceso de selección. El “beneficio terapéutico del trasplante” implica considerar, por un lado, el beneficio teórico del trasplante para una determinada indicación frente al impacto negativo de las comorbilidades y la posibilidad de tratamientos alternativos menos agresivos. El pronóstico de las complicaciones de la cirrosis es bien conocido y los índices de Child y MELD (Model for End-stage Liver Disease) o los criterios de Milán son instrumentos validados y aceptados para establecer la indicación y la urgencia del trasplante. Sin embargo, no existen muchos métodos para evaluar específicamente el efecto acumulativo de las distintas comorbilidades en los candidatos a trasplante hepático y las herramientas disponibles (CCI-OLT [Charlson Comorbidity Index for orthotopic liver transplantation], índice de Edmonton) no son muy utilizadas por su escaso valor predictivo y su falta de validación externa. Por tanto, en este complejo escenario de toma de decisiones es fundamental disponer de estudios prospectivos que analicen el impacto de la comorbilidad extrahepática en la supervivencia postrasplante con el objetivo de seleccionar a aquellos pacientes que, preservando los principios de equidad y justicia, vayan a obtener un claro beneficio terapéutico de un recurso tan escaso como el trasplante.



## MESA REDONDA II: HORIZONTES Y RETOS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

**En la técnica quirúrgica****Constantino Fondevila**

Hospital Universitari Clínic, Barcelona

El trasplante hepático constituye la disciplina de cirugía abdominal en la que los avances en la técnica quirúrgica han supuesto un impacto de mayor envergadura en los resultados, no solo por constituir una terapia que salva vidas (en sentido literal), sino también porque la complejidad de la técnica motivó un refinamiento extraordinario de los procedimientos operatorios. Hace unas pocas décadas, dicha complejidad estaba asociada a una elevada morbilidad; lo que incidía en unos resultados que, si bien eran aceptables frente a la ausencia de alternativas terapéuticas, representaban una gran incertidumbre para los profesionales y para los pacientes. Afortunadamente, hoy en día se puede afirmar que la técnica quirúrgica del trasplante hepático está estandarizada, aunque existen variaciones técnicas —como es habitual en cirugías de esta magnitud en todas las disciplinas— y sus resultados nada tienen que ver con los de los inicios. En la actualidad, los resultados técnicos del trasplante hepático son excelentes; lo que provoca que sea difícil identificar áreas de mejora en dicha técnica, pues siempre se podrá argumentar que no es necesario modificar un procedimiento con tan elevada tasa de éxito. Sin embargo, debido a la superespecialización que representa el dominio de la técnica, a la estructura de los equipos quirúrgicos, al bajo número de procedimientos anuales en

muchos centros y al control de los resultados postrasplante, son necesarias políticas activas que garanticen un recambio generacional apropiado, que no conduzca a un compromiso de los resultados actuales. Este es uno de los mayores retos de presente y futuro: la adecuada formación quirúrgica en trasplante de nuevos profesionales que exige un compromiso por parte de los líderes de las unidades de trasplante que permita la estructuración de programas formativos competitivos.

Algunos de los problemas más relevantes del trasplante hepático en el presente vienen determinados por la siempre acuciante necesidad de incrementar el número de injertos disponibles. Las modificaciones de la técnica quirúrgica tienen un papel relevante a la hora de establecer nuevos procedimientos que permitan aumentar los injertos aptos para trasplante, en general de donantes no convencionales. En el donante vivo, el impacto de las técnicas mínimamente invasivas para minimizar la agresión quirúrgica son esenciales para estimular este tipo de donación; así como una adecuada estrategia en el receptor que garantice una adecuada regeneración del injerto parcial. En el donante en asistolia, las modificaciones técnicas —como la recirculación normotérmica abdominal— están permitiendo conseguir el objetivo de trasplantar más órganos y en mejores condiciones.



## MESA REDONDA II: HORIZONTES Y RETOS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

**En los aspectos biomoleculares****Isolina Baños**

Hospital Universitario Puerta del Hierro, Madrid

Los resultados del trasplante hepático han mejorado en los últimos años gracias a los avances en el campo de la inmunosupresión y las técnicas quirúrgicas. Sin embargo, el creciente número de donantes marginales debido a la escasez de órganos, la existencia de receptores con índice MELD (Model for End-stage Liver Disease) cada vez más elevado y la recurrencia de la enfermedad de base después del trasplante hepático tienen una influencia muy negativa en los resultados.

La investigación en el campo del trasplante hepático en la actualidad se centra en la búsqueda de biomarcadores no invasivos para valorar la calidad del injerto antes del trasplante y monitorizar el daño hepático después de este. Los micro-ARN (miARN) son pequeñas moléculas de ARN no codificantes que regulan la expresión de distintos genes y controlan múltiples procesos celulares. Hay evidencia creciente de que los miARN desempeñan un importante papel en procesos fisiológicos y fisiopatológicos, incluyendo daño y reparación tisular. En los últimos años se han postulado como excelentes biomarcadores para fines diagnósticos y pronósticos, dada su elevada sensibilidad, especificidad y estabilidad en fluidos extracelulares. En el campo del trasplante hepático, la expresión de distintos patrones de miARN en tejido hepático y la liberación de miARN a la bilis, suero y solución de preservación se han asociado con complicaciones que comprometen la supervivencia del injerto y del paciente, como el daño de isquemia reperfusión, el rechazo agudo, la recidiva de la enfermedad por virus de la hepatitis C y la recurrencia del hepatocarcinoma. Por tanto, algunos miARN se podrían utilizar con éxito para valorar el daño hepático durante diferentes fases pre- y postrasplante.

Por otra parte, existe evidencia de la asociación entre los cambios en el microbioma intestinal en pacientes con trasplante hepático y diferentes complicaciones. El término microbiota engloba a todos los microbios intestinales comensales que junto con sus genes se denominan microbioma.

El microbioma intestinal y el sistema inmune se hallan íntimamente relacionados, ya que el sistema inmune del huésped controla la composición de la microbiota, la diversidad, la localización y el potencial para translocación. Al mismo tiempo, la microbiota intestinal desempeña un importante papel en la inmunidad local y sistémica. La disrupción de este complejo puede potenciar la enfermedad. Está bien establecida la asociación de la microbiota intestinal con numerosas enfermedades hepáticas crónicas y cirrosis. Sin embargo, las alteraciones en el microbioma intestinal después del trasplante hepático no están bien estudiadas y se han realizado estudios principalmente experimentales con animales. Los recientes avances en técnicas moleculares han identificado que el aumento de especies patogénicas y la disminución de bacterias beneficiosas pueden desempeñar un papel muy importante en el período postrasplante, habiendo evidencia de su asociación con el desarrollo de infecciones y rechazo agudo. La asociación con síndrome metabólico, obesidad y enfermedades cardíacas requiere ser estudiada más a fondo y trasladada al paciente con trasplante hepático. Son necesarios futuros estudios que establezcan mejor estas asociaciones y propongan una intervención simple que beneficiaría potencialmente el cuidado de estos pacientes a largo plazo.



## MESA REDONDA II: HORIZONTES Y RETOS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

## **Implantación del sistema de gestión de la calidad para las unidades de trasplante hepático (UNE 179008:2016)**

**M. Concepción Fariñas Álvarez**

Coordinación de Calidad, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Hoy en día, la calidad es uno de los elementos estratégicos en que se fundamenta la transformación y mejora de los sistemas sanitarios, de tal forma que la gestión de la calidad es esencial en la medicina actual. La certificación —uno de los modelos de gestión de la calidad más extendidos— conlleva la implementación de una sistemática de trabajo basada en la mejora continua, con fijación de objetivos, medición de resultados e identificación de buenas prácticas y áreas de mejora en los procesos; siempre centrando el trabajo en la atención médica, la seguridad clínica y la satisfacción del paciente. Es por ello que sus beneficios, demostrados en estudios multicéntricos europeos, se pueden agrupar en 3 grandes grupos: impacto en la organización y cultura del hospital mejorando la coordinación interprofesional y la gestión de los recursos; impacto en la práctica profesional mediante la implementación de protocolos, y, finalmente, impacto en los resultados sobre el paciente.

Una de las normas más utilizadas en el sector sanitario es la norma UNE-EN-ISO 9001, que ha sido creada para implantar y mejorar un sistema de gestión de la calidad en cualquier tipo de organización. En nuestra experiencia en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, la implantación de esta norma en todos los programas de trasplante de órgano sólido ha supuesto mejoras en la coordinación entre los miembros de los equipos, en la homogenización y protocolización de los procesos, en la seguridad clínica y, por tanto, en la atención a nuestros pacientes.

En el caso del trasplante de hígado se dispone, además, de una nueva norma, la UNE 179008:2016, que especifica los requisitos para el establecimiento de un sistema de gestión de la calidad en las unidades de trasplante hepático (UTH). Esta norma es una adaptación de la UNE-EN ISO 9001:2015. En ella se contempla el trasplante hepático como un proceso que engloba todas las actividades que se desarrollan alrededor del paciente y sus familiares: desde la evaluación e inclusión en lista de espera hasta su seguimiento ambulatorio y tratamiento de las complicaciones a largo plazo. Tiene un enfoque asistencial, poniendo especial énfasis en la implementación de las mejores prácticas clínicas, la coordinación de equipos multidisciplinares y la unificación de criterios. Y todo ello enfocado a la seguridad del paciente y la gestión de riesgos, y teniendo en cuenta el contexto de cada unidad y las partes interesadas específicas de estas.

Entre los requisitos que se incluyen en la UNE 179008 se abordan, entre otros, los relativos a la capacitación y formación de los profesionales y las infraestructuras necesarias. Además, se proporcionan ejemplos específicos (como mapa de proceso, fichas de proceso y objetivos, indicadores mínimos a establecer, posibles partes interesadas, etc.).

Todo ello facilitará la implantación de esta en las UTH y puede suponer un impulso en la mejora de la calidad de la atención sanitaria a los pacientes con trasplante hepático, contribuyendo a la unificación de criterios y formas de actuación entre los distintos hospitales.

**Bibliografía recomendada**

Norma UNE 179008:2016. AENOR [consultado 08-09-2017]. Disponible en: <http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0057288#.WcjW-rHGzYE>. Secanell M, Groene O, Arah OA, Lopez MA, Kutryba B, Pfaff H, et al. Deepening our understanding of quality improvement

in Europe (DUQuE): overview of a study of hospital quality management in seven countries. *Int J Qual Health Care*. 2014;26 Suppl 1:5-15.

Tuttle-Newhall JE, Lentine KL, Axelrod D, Ware LV, Milton J, Schnitzler MA. Transplant certification and quality assessment: time to take the front line? *Prog Transplant*. 2013;23:206-12.



## MESA REDONDA III: DONACIÓN EN ASISTOLIA

**Pros y contras: técnica superrápida**

Juan Manuel Sánchez Hidalgo

Equipo de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

El trasplante hepático con órganos procedentes de donantes en asistolia está cada vez más extendido a nivel mundial. El incremento de pacientes en lista de espera y la escasez de donantes en muerte encefálica son las causas principales de su expansión.

La mayor experiencia con este tipo de donantes proviene del Reino Unido y los Estados Unidos, donde con un nivel de evidencia (NE) B1 se concluye que se trata de una alternativa segura y útil ante las demandas de la lista de espera<sup>1</sup>.

Fue el Grupo de Pittsburgh el que desarrolló la técnica “Ultrafast Laparotomy and cannulation for organ retrieval in DCD”<sup>2</sup> para el aprovechamiento de esta fuente de donantes. Los resultados a corto y medio plazo parecen inferiores<sup>3</sup> a los obtenidos con donantes en muerte encefálica (NE B1) debido a una mayor tasa de no función primaria (4%), una mayor tasa de complicaciones biliares (18%), una mayor tasa de colangiopatía isquémica (6%) y una mayor tasa de retrasplante (14%)<sup>4</sup>.

El paciente debe ser informado de los potenciales riesgos de un órgano procedente de un donante en muerte cardíaca por si decide rechazarlo, como también debe ser informado de los resultados respecto a la mortalidad en lista de espera (NE C2)<sup>1</sup>.

Existen una serie de estrategias para optimizar los resultados en este tipo de trasplante hepático:

- La canulación femoral *pre mortem* acorta el período de isquemia caliente.
- La administración de heparina *pre mortem* disminuye la incidencia de fenómenos trombóticos.
- Utilizar líquidos de perfusión de baja viscosidad mejora la microcirculación hepática y el lavado biliar disminuyendo la incidencia de microtrombosis y colangiopatía isquémica (NE C2).

- Se deben evitar los donantes en muerte cardíaca para pacientes candidatos a retrasplante (NE B1).
- El matching donante-receptor optimiza los resultados y lo ideal son los receptores < 60 años (NE B1).
- Los resultados mejoran con períodos de isquemia caliente < 30 min (ideal < 20 min) y con isquemia fría < 8 h (NE B1) y una adecuada selección del donante (< 50 años y < 10% esteatosis) (NE B1).
- La selección cuidadosa de donantes (< 50 años, índice de masa corporal < 29, isquemia caliente < 20 min, isquemia fría < 8 h y esteatosis < 10%) permite obtener resultados a 1 y 3 años en términos de supervivencia del paciente y del injerto equivalentes a los de donantes en muerte encefálica (NE B1).

Hoy en día, a la espera de otras alternativas, la Organización Mundial de la Salud considera la técnica ultrarrápida como la técnica recomendada (*gold standard*) desde 2013 por:

- Disponibilidad.
- Reproducibilidad.
- Coste del procedimiento.
- Recursos humanos y materiales empleados.
- Larga experiencia adquirida en programas nacionales (Reino Unido y Estados Unidos).

Aun así, presenta una serie de inconvenientes frente a otras alternativas que empiezan a utilizarse:

- Necesidad de cirujanos extractores bien entrenados (procedimiento estresante y más difícil con pitfalls más frecuentes) que puedan llevar a cabo el procedimiento en tiempos adecuados y con capacidad de decisión demostrada sobre la viabilidad del órgano.

- Posibles pérdidas de órganos por perfusión inadecuada, cross clamp deficitario, lesiones de parénquima.

### Bibliografía

1. British Transplantation Society. Transplantation from deceased donors after circulatory death. British Transplantation Society Guidelines. July 2015. Disponible en: [www.bts.org.uk](http://www.bts.org.uk).
2. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, Nghiem D, Miracle K, Bronsther O, et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation*. 1995;59:197-203.
3. Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant - an analysis of the national registry. *J Hepatol*. 2011;55:808-13.
4. De Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, Campos S, Morris W, Demetris AJ, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long term follow up from a single center. *Am J Transplant*. 2009;9:773-81.



## MESA REDONDA III: DONACIÓN EN ASISTOLIA

**Pros y contras: NECMO****Patricia Ruiz Ordóñez***Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Cruces, Baracaldo, Vizcaya*

Ante la creciente necesidad de ampliar el potencial número de donantes, la donación en asistolia (DA) controlada se presenta como una alternativa ampliamente consolidada, siendo la técnica superrápida (TSR) el procedimiento de elección para la preservación y extracción. Sin embargo, el uso de estos donantes se ha asociado al desarrollo de colangiopatía isquémica entre el 8 y el 34% según las series y al incremento de complicaciones perioperatorias como el fallo primario del injerto (12%), la trombosis arterial (30%) y la disfunción renal secundaria (53%), asociando una disminución de la supervivencia del injerto y haciendo que estos donantes sean considerados como marginales. Este aumento de complicaciones parece deberse al inevitable tiempo de isquemia caliente (TIC) al que los órganos son sometidos durante el proceso de fallecimiento desde la limitación del soporte vital hasta la preservación fría.

La utilización del NECMO (oxigenador por membrana extracorpórea en normotermia) en DA supone un avance en los mecanismos de preservación, que trata de compensar los problemas derivados de la TSR. La preservación con NECMO consigue restaurar el flujo sanguíneo del hígado poniendo en marcha mecanismos de regeneración hepática similares a las técnicas de preacondicionamiento hepático que permiten recuperar el injerto de dicha lesión isquémica antes de la preservación en frío. Además, mediante la monitorización de las transaminasas y el lactato podemos evaluar el grado de lesión y la capacidad de re-

generación, lo que facilita la posterior validación o no del órgano. Por último, la técnica permite una evaluación cuidadosa del injerto perfundido, su vascularización y la vía biliar en quirófano antes de la aceptación definitiva. Como ventaja añadida es posible asociar la precanalulación permitiendo reducir el TIC al mínimo, reduciendo consecuentemente la lesión isquémica. Con todo ello se consigue un sistema de donación con una rentabilidad descrita de hasta el 80% para la obtención de injertos hepáticos. Además, aunque la experiencia todavía es escasa, las series publicadas no han presentado ningún caso de colangiopatía isquémica en DA preservadas con NECMO y sí una reducción de las complicaciones perioperatorias con supervivencias similares a la presentadas con donantes en muerte encefálica.

Como factor limitante, el desarrollo de programas de DA con NECMO requiere una inversión económica y logística, así como una curva de aprendizaje por parte de los profesionales implicados que dificulta claramente su implantación, sobre todo en los hospitales comarcales. En conclusión, consideramos que la preservación con NECMO genera injertos con resultados similares a los obtenidos con la muerte encefálica y que no pueden considerarse marginales. De hecho, creemos que debe ser observada como la técnica de elección en DA y que debemos dirigir todos nuestros esfuerzos a implantarla en los diferentes hospitales extractores, así como a generar un registro para ampliar la experiencia.



## MESA REDONDA III: DONACIÓN EN ASISTOLIA

### Priorización de pacientes con colangiopatía isquémica postrasplante

Javier López Monclús

Hospital Universitario Puerta del Hierro, Madrid

A pesar de la mejoría en los últimos años de los resultados de los pacientes trasplantados con injertos procedentes de donantes en asistolia, el fallo del injerto secundario a complicaciones biliares (particularmente la colangiopatía isquémica) continúa siendo el talón de Aquiles de estos pacientes.

Hay varios factores responsables de esta mejoría en los resultados, como la utilización de la perfusión regional normotérmica, la utilización de máquinas de perfusión *ex vivo*, una mejor asignación donante-receptor o la implementación de medidas de optimización preoperatoria. No obstante, una vez que la colangiopatía isquémica se establece y no hay otra opción terapéutica, los pacientes

son incluidos en lista de espera para retrasplante y resultan perjudicados respecto a otras indicaciones al presentar MELD (Model for End-stage Liver Disease) calculados bajos (hiperbilirrubinemia aislada sin asociar disfunción hepática ni renal).

Como consecuencia de lo anterior, se ha descrito en la bibliografía una mortalidad mayor en lista de espera en pacientes con colangiopatía isquémica respecto a pacientes con excepciones al MELD por otras etiologías, como por ejemplo el hepatocarcinoma. En este trabajo se revisa la bibliografía publicada al respecto y las posibles soluciones para priorizar a estos pacientes.



## MESA REDONDA III: DONACIÓN EN ASISTOLIA

**Asignación de donante asistolia-receptor. ¿A quién?**

José Ángel López Baena

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

El incremento de las indicaciones de trasplante hepático y los graves problemas de las listas de espera ha reactivado los programas de donación en asistolia controlada. Los datos de la Organización Nacional de Trasplantes demuestran el aumento progresivo en los últimos años. En general, no existen recomendaciones claras en cuanto a la selección del receptor idóneo para trasplante hepático con órganos procedentes de este grupo de donantes. Los criterios de selección de los receptores hepáticos difieren de unos grupos a otros. Algunos centros estiman que estos injertos deben asignarse a candidatos sin factores de riesgo o a pacientes con baja probabilidad de trasplante tras su inclusión en lista de espera (grupos sanguíneos B y AB). La base de este razonamiento está en que aquellos pacientes con peor reserva funcional (Model for End-stage Liver Disease [MELD] elevado) tienen menos probabilidades de superar una posible disfunción inicial del injerto, aunque con los resultados que se comienzan a publicar de pacientes con MELD elevado esta teoría cada vez está más en duda.

Otros grupos consideran que no debe realizarse ningún tipo de asignación específica de receptores para estos injertos y aplican los criterios habituales de asignación de órganos incluyendo a pacientes en mala situación clínica o en situación de urgencia. Lo importante es identificar factores pronósticos del donante y del receptor que comprometan la viabilidad futura del injerto. Se recomienda evitar el uso de estos injertos en pacientes previamente transplantados, con antecedentes de cirugía extensa del compartimento supramesocólico, ante la presencia de trombosis portal de grado III o IV, en pacien-

tes con obesidad mórbida, receptores con edad superior a 60 años o en mala situación funcional con MELD elevado, con insuficiencia renal establecida o en fracaso hepático agudo. También se intenta evitar la utilización de estos injertos en pacientes con colangitis esclerosante primaria, por los problemas de diagnóstico diferencial con colangiopatía isquémica y por el impacto negativo en la viabilidad del injerto.

Estos criterios son orientativos y no se dispone de suficiente evidencia para realizar recomendaciones concretas. Lo cierto es que los resultados publicados por algunos grupos, como describe Callaghan en la serie de 7 centros del Reino Unido (Inglaterra y Escocia), demuestran el doble de probabilidad de pérdida del injerto y de mortalidad de los receptores frente a los procedentes de donantes en muerte encefálica. Una reciente publicación del King's College ofrece un nuevo índice de riesgo de donante en asistolia con capacidad de predecir la pérdida del injerto ( $p < 0,001$ ), basado en datos del injerto y del receptor.

Será importante analizar el impacto futuro de las máquinas de perfusión normotérmica para la recuperación de órganos de dudosa viabilidad y la posibilidad de reducir la incidencia de disfunción primaria del injerto y la colangiopatía isquémica.

En conclusión, actualmente no se dispone de la suficiente evidencia que permita una adecuada asignación donante-receptor en caso de donación procedente de asistolia controlada. Los diferentes índices de riesgo han identificado factores predictivos de disfunción, pero aún deben validarse de manera precisa.



## MESA REDONDA III: DONACIÓN EN ASISTOLIA

## Optimizing patient selection, organ allocation, and outcomes in liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma

**Neil Mehta**

University of California, San Francisco

For over 2 decades, the Milan criteria (1 lesion  $\leq$  5 cm, 2-3 lesions  $\leq$  3 cm) have been the benchmark for the selection of candidates with hepatocellular carcinoma (HCC) for liver transplant (LT). There have been a number of proposals to expand tumor size limits modestly, including the UCSF (University of California, San Francisco) criteria and the “up-to-seven” criteria, both associated with 5-year post-transplant survival only slightly below the Milan criteria. Tumor down-staging, defined as a reduction in tumor burden using local-regional therapy (LRT) to meet acceptable criteria for LT, is an attractive alternative to simply expanding the tumor size limits since response to down-staging can select a subgroup with favorable tumor biology who will likely do well after LT. A recent prospective multi-center down-staging study with pre-specified upper limits of tumor burden observed excellent 5-year post-LT survival of 80% and recurrence-free probability of 87%, as well as a very low likelihood of unfavorable explant features. However, when patients with tumor burden exceeding conventional down-staging criteria are considered for LT, significantly lower rates of successful tumor down-staging, higher probability of dropout, and significantly lower 5-year intention-to-treat survival is observed.

In terms of improving candidate selection to limit HCC recurrence after LT, some progress has been made by incorporating alpha-fetoprotein (AFP) and response to LRT. For example, United Network for Organ Sharing (UNOS) recently approved policy requiring HCC patients with an AFP  $>$  1000 ng/ml to have a reduction to  $<$  500

with LRT before LT could be undertaken. There is somewhat mixed data on whether transplant wait time and donor-related factors affect post-LT recurrence. There have been several proposed systems to give additional priority to HCC patients at high risk of dropout (e.g. larger tumors and higher AFP) but this may end up selecting those for LT with more aggressive tumor biology at higher risk for HCC recurrence. Instead, an alternate approach has been to consider reducing listing priority for HCC patients with a low risk of waitlist dropout, specifically those with a single 2-3 cm tumor, AFP  $<$  20 ng/mL after first LRT, and complete response to first LRT who do not derive immediate benefit from LT. In the UNOS database, 4 factors are significantly associated with decreased waitlist dropout, 2 tumor-related (single tumor 2-3 cm and AFP  $\leq$  20 ng/ml) and 2 related to the severity of liver disease: Child’s A and MELD (Model for End-stage Liver Disease)-Na  $<$  15. Those who met all 4 criteria have a 1-year probability of dropout of only 5.5% versus 20.0% for the remainder of the cohort.

Despite adherence to the Milan criteria, tumor recurrence after LT still occurs in approximately 15%. While the median survival after HCC recurrence is less than 1 year, those with recurrent HCC amenable to resection or ablation may achieve a 50% survival at 3-5 years and thus early detection of tumor recurrence is important. A large multi-center study recently developed and validated the Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) score incorporating 3 variables: microvascular invasion, AFP at LT, and the sum of the

largest viable tumor diameter and number of viable tumors on explant. RETREAT stratifies 5 year post-LT tumor recurrence risk from < 3% for those with a score of 0 to > 75% for a score  $\geq 5$ . We have proposed guidelines

for HCC surveillance based on an individual's RETREAT score. Additionally, patients with RETREAT score  $\geq 4$  are at high risk for HCC recurrence and therefore appropriate candidates for future adjuvant therapies.



## MESA REDONDA IV: RECEPTORES ESPECIALES

**Ascitis refractaria: MELD-SODIO****Jordi Colmenero**

Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic, Barcelona

El sistema MELD predice globalmente bien la supervivencia a 3 meses en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología. La utilización de este sistema MELD como sistema de priorización de lista de espera para trasplante hepático (TH) se ha visto acompañada de una disminución de la mortalidad en lista de espera sin incrementar significativamente la mortalidad postrasplante. No obstante, existe un grupo de pacientes con cirrosis hepática en los que el sistema MELD no predice con tanta precisión el riesgo de mortalidad en lista de espera. Por ejemplo, en los pacientes con MELD inferior a 21, la presencia de ascitis *per se* comporta un incremento del riesgo de muerte equivalente a 4,7 puntos de MELD en comparación con los pacientes sin ascitis. Más aún, los pacientes con ascitis refractaria presentan una muy marcada reducción de la supervivencia a 6-12 meses, lo que constituye una clara indicación de trasplante hepático. La *ascitis refractaria* se define como la falta de respuesta a dosis máximas de diuréticos o la imposibi-

lidad de tratarla médica por complicaciones derivadas del tratamiento diurético. La hiponatremia aparece en la ascitis refractaria como resultado de la activación de los sistemas vasoconstrictores, consecuencia todo ello del deterioro del estado circulatorio propio de la cirrosis avanzada. Con el fin de mejorar la capacidad predictiva de muerte en lista de espera del MELD, se han desarrollado diversos modelos pronósticos para predecir la mortalidad en los candidatos a TH. Varios de ellos incluyen el sodio en su fórmula para intentar mejorar su capacidad predictiva: MELD-Na, MESO index (MELD-Na index), UKELD (United Kingdom End-Stage Liver Disease Score), iMELD (integrated MELD) y Re-fit MELD-Na (revised model for End-Stage Liver Disease). De hecho, desde enero de 2016 la política de priorización en Estados Unidos se realiza mediante el MELD-Na. Se discuten los distintos sistemas de puntuación que incluyen el Na en el MELD y su valor pronóstico como método de priorización en lista de espera.



## MESA REDONDA IV: RECEPTORES ESPECIALES

## Límite de edad en el receptor de trasplante ortotópico hepático

**Manuel Ángel Barrera Gómez**

Jefe de Servicio y Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria, Tenerife

En los últimos años, hemos asistido a un incremento paulatino a nivel mundial del número de pacientes de edad avanzada que se evalúan y someten a trasplante hepático. De hecho si accedemos al registro español (Sociedad Española de Trasplante Hepático), apreciaremos que el porcentaje de trasplantes en pacientes > 60 años, desde el inicio en la década de 1980 hasta la actualidad, ha pasado de un 16 a un 34%.

Son múltiples factores epidemiológicos los que han generado este incremento en la demanda de trasplante en pacientes mayores, siendo el envejecimiento de los pacientes infectados por virus de la hepatitis C el más importante, así como el incremento de candidatos con NASH (esteatohepatitis no alcohólica) o HCC (carcinoma hepatocelular).

Este grupo de pacientes tiene un mayor riesgo posoperatorio de presentar, tanto en cirugía convencional como en el trasplante, complicaciones infecciosas, cardiovasculares y renales. Sin embargo, los avances en la técnica quirúrgica y anestésica, así como en el cuidado posoperatorio, han permitido aumentar el pool de receptores e incluir, entre otros, a candidatos de edad avanzada.

Basándonos en el sistema MELD (Model for End-stage Liver Disease), intentamos determinar si un paciente está demasiado enfermo o es demasiado viejo para el trasplante, poniendo el foco únicamente en la supervivencia postrasplante, sin analizar los beneficios que tendrá cada paciente en concreto con este procedimiento.

Sabemos además que, aunque la mortalidad en lista de espera y postrasplante está aumentada en estos receptores, no se ha establecido un punto de corte en el cual se considere a un paciente demasiado viejo para el trasplante.

La guía de la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) estableció en 2013 que, en ausencia de comorbilidades significativas, los receptores > 70 años no están contraindicados para el trasplante hepático si se pone el énfasis en la edad fisiológica y no en la cronológica.

La mayoría de trabajos publicados hasta el momento se focalizan en los resultados postrasplante, de tal forma que algunos preconizan asignar los donantes añosos a los receptores de edad avanzada.

Dado el panorama actual del trasplante, deberíamos abordar su problemática en términos de "utilidad"; es decir, hablar en términos de *beneficio de supervivencia*, una medida que analizaría y relacionaría la mortalidad en lista de espera y la supervivencia postrasplante.

El trabajo de Su et al en 2016 (University of Washington), que incluye más de 60.000 trasplantes, evidencia efectivamente una ligera disminución en la supervivencia postrasplante en los pacientes de edad avanzada, pero al mismo tiempo un aumento en la mortalidad en lista de espera; de tal forma que su *beneficio de supervivencia* sería similar a los receptores jóvenes. Incluso recomienda que los receptores añosos deberían priorizarse en la lista, siguiendo exclusivamente el criterio de urgencia.

Se podría concluir que la edad por sí sola no debería ser una contraindicación para el trasplante, porque no existen diferencias en cuanto a *beneficio de supervivencia* en los diferentes grupos de edad con la misma puntuación MELD.

La selección cuidadosa del candidato austral, evitando comorbilidades importantes, debería seguir siendo la clave para mejorar los resultados del trasplante.

**Bibliografía recomendada**

- Aduen JF, Sujai B, Dickson RC, et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:973-978.
- Biggins SW, Bambha KM, Terrault NA, et al. Projected future increase in aging hepatitis C virus-infected liver transplant candidates: a potential effect of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2012;18:1471-1478.
- Cucchetti A, Friedman Ross L, Thistlethwaite Jr. JR, Vitale A, Ravaoli M, Cescon M, et al. Age and Equity in Liver Transplantation: An Organ Allocation Model. *Liver Transplantation.* 2015;21:1241-1249.
- Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr. R, Fallon M. AASLD Practice Guideline. Evaluation for Liver Transplant in adults 2013. *Hepatology.* 2014; 59(3):1144-65.
- Lipshultz GS, Hiatt J, Ghobrial RM, Farmer DG, Martinez MM, Yersiz H, et al. Outcome of liver transplantation in septuagenarians: a single-center experience. *Arch Surg.* 2007;142: 775-781.
- Malinis MF, Chen S, Allore HG, Quagliarello VJ. Outcomes among older adult liver transplantation recipients in the model of end stage liver disease (MELD) era. *Ann Transplant.* 2014;19: 478-487.
- Ow MM, Erasmus P, Minto G, Struthers R, Joseph M, Smith A, et al. Impaired functional capacity in potential liver transplant candidates predicts short-term mortality before transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20:1081-1088.
- Sociedad Española de Trasplante Hepático. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. *Cir Esp.* 2008;83:290-300.
- Starzl TE, Todo S, Gordon R, Makowa L, Tzakis A, Iwatsuki S, et al. Liver transplantation in older patients. *N Engl J Med.* 1987; 316:484-485.
- Su F, Yu L, Berry K, Liou IW, Landis CS, Rayhill SC, et al. Aging of Liver Transplant Registrants and Recipients: Trends and Impact on Waitlist Outcomes, Post-Transplantation Outcomes, and Transplant-Related Survival Benefit. *Gastroenterology.* 2016;150:441-53.



## MESA REDONDA IV: RECEPTORES ESPECIALES

**Receptores con obesidad mórbida****Álvaro García-Sesma Pérez-Fuentes**

Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

La enfermedad grasa no alcohólica del hígado —cuya causa principal es la obesidad, desde la simple esteatosis hasta una esteatohepatitis no alcohólica, una cirrosis hepática o el desarrollo de hepatocarcinoma— se está convirtiendo en una de las principales causas de hepatopatía en el mundo desarrollado. Para el año 2025 puede ser la principal indicación de trasplante hepático en Estados Unidos. La obesidad mórbida ha sido durante mucho tiempo una contraindicación relativa para el trasplante debido a un mayor riesgo de complicaciones. Esto, junto con el hecho de que los obesos mórbidos presentan habitualmente otras comorbilidades asociadas, limita de forma importante su acceso efectivo al trasplante.

Sin embargo, cada vez hay más estudios que ponen en duda que se deba limitar el acceso al trasplante de estos pacientes, y será necesario conocer qué tratamientos se pueden aplicar para facilitar su acceso al trasplante y minimizar riesgos.

Los abordajes únicamente dietéticos generalmente son ineficaces.

La colocación de un balón intragástrico es posible, pero sus resultados solo son aceptables a corto plazo y la intervención no está exenta de complicaciones.

El tratamiento más efectivo para el control de la obesidad mórbida y sus comorbilidades asociadas es la cirugía bariátrica.

Aunque la cirrosis hepática ha sido durante mucho tiempo una contraindicación (incluso absoluta) para la cirugía bariátrica, cada vez hay más experiencia con estas intervenciones en cirróticos.

De las distintas técnicas quirúrgicas, aquellas únicamente restrictivas —como la gastrectomía vertical (GV) o la banda gástrica ajustable (BGA)— se consideran preferi-

bles sobre técnicas mixtas o malabsortivas como el bypass gástrico. No interfieren en la absorción de los inmunosupresores y no impiden el acceso endoscópico al estómago, el duodeno o la vía biliar. Generalmente se prefiere la GV laparoscópica debido a una mayor eficacia en cuanto a la pérdida ponderal que con la BGA y, además, esta última supone la existencia de un cuerpo extraño en un paciente inmunodeprimido y frecuentes reintervenciones.

Ante la posibilidad de realizar una cirugía bariátrica en el candidato a trasplante hepático se nos presentarían 3 posibles escenarios: la realización antes, durante o con posterioridad al trasplante.

La realización previa al trasplante tendría la ventaja de que en unos pocos meses sería posible realizar el trasplante en un paciente más delgado. El principal problema estriba en que la cirrosis hepática descompensada puede contraindicar la cirugía bariátrica.

La realización inmediatamente a continuación del trasplante tendría la ventaja de limitarse a una sola intervención y la cirugía bariátrica se llevaría a cabo en ausencia de hipertensión portal. Los inconvenientes son que no evitaremos trasplantar a un paciente obeso mórbido, prolongaremos el tiempo quirúrgico y añadiremos la morbi-mortalidad propia de la cirugía bariátrica a la propia del trasplante. Además, será necesario disponer de un cirujano bariátrico experto en el momento necesario.

Por último, existe la posibilidad de realizar la intervención un tiempo después del trasplante, en un paciente con buena función hepática y con inmunosupresión de mantenimiento. Sin embargo, no influiríamos en la evolución inicial postrasplante y la cirugía puede resultar más compleja debido a la existencia de adherencias abdominales posoperatorias.



## MESA REDONDA IV: RECEPTORES ESPECIALES

**Acute-on-chronic liver failure. Criterios de inclusión**

**Luis Ibáñez<sup>1,2</sup>, María-Vega Catalina<sup>1,2</sup>, Magdalena Salcedo<sup>1,2,3</sup>, Rafael Bañares<sup>1,2,3</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>2</sup>CIBEREHD.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid

Uno de los acontecimientos más relevantes de los últimos años en la valoración de la enfermedad hepática crónica ha sido la reevaluación y caracterización de la reagudización de la cirrosis, más conocida por su acrónimo inglés ACLF (*acute-on-chronic liver failure*).

El ACLF se caracteriza básicamente por su presentación aguda, por su elevada prevalencia en pacientes con cirrosis que se descompensan (más del 30%), por la edad de los pacientes (en torno a 56 años) y, fundamentalmente, por sus consecuencias<sup>1,4</sup>. De hecho, la mortalidad del síndrome a los 30 días oscila entre el 20 y el 80% en función de su gravedad, cuya estimación es fácilmente realizable y depende básicamente del número de fracaso de órganos. A pesar del importante avance en el conocimiento de los mecanismos patogénicos que se sustentan en un marcado incremento de la inflamación sistémica y local, no existen alternativas terapéuticas específicas más allá del tratamiento de las complicaciones.

No es extraño, por tanto, que el trasplante hepático aparezca como una potencial alternativa de tratamiento en este contexto. De hecho, la supervivencia de los pocos pacientes transplantados en el contexto de la cohorte del estudio CANONIC fue del 81% a los 6 meses frente a un escaso 10% en los pacientes de gravedad similar y que no fueron transplantados<sup>5,6</sup>.

Sin embargo, la cuestión más relevante es determinar qué pacientes —en los cuales se han excluido contraindicaciones obvias— han de ser incluidos en lista y cómo ha de ser su priorización. En este sentido, no existen criterios claramente definidos que deberían idealmente responder a 3 preguntas: a) ¿qué pacientes deben ser transplantados?; b) ¿cuáles son los criterios de futilidad que deben hacer no indicar el trasplante o retirar al pa-

ciente de la lista?, y c) ¿es necesaria una priorización más allá de la proporcionada por el sistema MELD? Únicamente en pacientes con hepatitis alcohólica grave se han establecido orientaciones para la selección de pacientes que se basan más en criterios relacionados con la prevención de la recidiva en el hábito enólico y no tanto en la gravedad<sup>7</sup>. En el futuro próximo será necesario disponer de criterios ampliamente aceptados que permitan acceder al trasplante en el momento apropiado a un grupo seleccionado de pacientes con ACLF.

**Bibliografía**

- Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16041.
- Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P; EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. J Hepatol. 2015;62 (1 Suppl):S131-43.
- Arroyo V, Moreau R. Diagnosis and prognosis of acute on chronic liver failure (ACLF) in cirrhosis. J Hepatol. 2017;66: 451-3.
- Arroyo V, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure: Definition, Diagnosis, and Clinical Characteristics. Semin Liver Dis. 2016;36:109-16.
- Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. Hepatology. 2015;62:243-52.
- Gustot T, Agarwal B. Selected patients with acute-on-chronic liver failure grade 3 are not too sick to be considered for liver transplantation. J Hepatol. 2017;67:667-8.
- Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med. 2011;365:1790-800.