

REVISIÓN DE CONJUNTO

Trasplante hepático y gestación. Revisión bibliográfica

P.A. Doblas^a, M.A. Barber^b, I. Eguiluz^b, E. López-Torres^a, J.V. Hijano^a, R. Ortigosa^a, M. Suárez^a, E. Pérez de la Blanca^a, J.A. Herrera^a y J.M. Larracoechea^a

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Carlos Haya. Málaga. España.

^bServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Fundación Manacor. Mallorca. España.

SUMMARY

In the last 10 years liver transplant has experienced a great therapeutic advance with a substantial improvement of survival and quality of life in those patients with terminal hepatic diseases. At the present time, the survival of these patients is 90% and 75-80% as calculated for 5 and 10 years respectively.

CASO CLÍNICO

Paciente de 20 años con antecedentes personales de trasplante hepático por atresia de vías biliares 8 años atrás, sin antecedentes obstétricos de interés, función hepática normal y embarazo espontáneo. El embarazo transcurrió con normalidad. Los análisis y los parámetros hepáticos, así como las ecografías realizadas, la placenta y el líquido amniótico también se hallaron dentro de la normalidad durante todo el embarazo. La paciente estaba en tratamiento inmunosupresor con prednisona 6 mg/día por vía oral y ciclosporina A sin complicaciones.

En la semana 20 presentó un episodio de dolor en la fosa renal derecha acompañado de fiebre, náuseas, escalofríos, malestar general y bacteriuria en la orina. Tras el diagnóstico de pielonefritis aguda necesitó ingreso intrahospitalario y tratamiento con cefoxitina intravenosa, con lo que el cuadro cesó en varios días.

En la semana 38 se decidió finalizar la gestación, mediante cesárea, por presentación podálica. Dio a luz una hembra de 2.800 g con un resultado en la prueba de Apgar de 9/10. El postoperatorio cursó sin complicaciones. Posteriormente se remitió al servicio de gastroenterología y hepatología para su seguimiento.

Aceptado para su publicación el 31 de octubre de 2002.

TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante ortotópico de hígado, es decir, el reemplazo de un hígado enfermo por un órgano sano recuperado de un individuo con muerte cerebral reciente es difícil desde el punto de vista quirúrgico, ya que requiere un conjunto de servicios complementarios del que suelen disponer sólo los centros médicos terciarios grandes y conlleva una mortalidad operatoria y postoperatoria elevada. Sin embargo, la proporción riesgo-beneficio ha mejorado hasta tal punto que el trasplante de hígado se ha convertido en una intervención prometedora en pacientes seleccionados con hepatopatías progresivas, que ponen en peligro la vida y que están fuera del alcance de los tratamientos tradicionales².

El primer trasplante humano se realizó en la Universidad de Colorado (Denver) en 1963 por Starzl et al. La supervivencia de este enfermo, y de varios después de él, fue de menos de un mes. En los años siguientes se refinaron la técnica quirúrgica y el tratamiento postoperatorio, con lo que la supervivencia aumentó, pero en 1976 sólo un 24% de adultos y un 33% de niños sobrevivieron más de un año. Hasta la década de 1970, el centro de Denver y otro hospital para trasplante de hígado, establecido por Calne en 1968 en Cambridge (Reino Unido), siguieron siendo los únicos que los realizaban. Pero a partir de 1980 las posibilidades de supervivencia prolongada con buena calidad de vida han mejorado en virtud del desarrollo de mejores técnicas para la conservación de órganos, adelantos en la técnica quirúrgica, incluyendo un sistema de desviación veno-venosa con bomba y avances en inmunosupresión, principalmente el uso de ciclosporina en combinación con esteroides. El resultado es que se establecieron varios centros para trasplante y, a mediados de 1985, el número total de trasplantes efectuados con éxito era mayor de 1.000.

Dentro de las indicaciones de trasplante hepático podemos señalar que son candidatos potenciales a trasplantes hepáticos los niños o adultos que no ofrecen contraindicaciones y presentan una enfermedad hepática grave, irreversible y para la cual no existe tratamiento médico o quirúrgico.

El momento de realizar el trasplante es de una importancia crítica y probablemente la mejor selección del momento del trasplante es lo que más ha contribuido a la mejora del éxito del trasplante hepático³.

Ha de llevarse a cabo en pacientes con una hepatopatía terminal, que están experimentando o han experimentado alguna complicación grave o descompensación hepática y cuya calidad de vida se ha deteriorado hasta un punto inaceptable o cuya enfermedad hepática resultará en lesión irreversible en el sistema nervioso central (SNC)^{4,5}.

En niños la atresia de vías biliares es la indicación más frecuente, otras indicaciones son los trastornos genéticos o heredados del metabolismo, fibrosis hepática congénita, etc.

En adultos, en general, todas las causas de hepatopatía terminal, como cirrosis biliar primaria, cirrosis biliar secundaria, colangitis esclerosante primaria o hepatitis fulminante. En las series más recientes de trasplante hepático los tumores suponen un porcentaje cada vez más pequeño, sobre todo el colangiocarcinoma.

Dentro de las contraindicaciones destacamos unas absolutas y otras relativas. En relación con las absolutas, enfermedades sistémicas graves; enfermedades bacterianas o micosis extrahepáticas incontroladas; enfermedad cardiopulmonar preexistente avanzada; anomalías congénitas múltiples, graves e incorregibles; tumor metastásico; adicción al alcohol o a drogas de forma activa, o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Dentro de las relativas tenemos la edad superior a los 70 años, infección por el virus de la hepatitis B (VHB) altamente replicativa, trombosis de la porta, enfermedad renal preexistente no asociada a enfermedad hepática, sepsis biliar o intrahepática, hipoxia intensa, cirugía hepatobiliar extensa previa y trastornos psiquiátricos graves incontrolados⁶⁻⁸.

Dentro de las indicaciones de trasplante encontramos la cirrosis no alcohólica. La hepatitis activa crónica considerada de origen autoinmune y la cirrosis de causa no viral con insuficiencia hepática son indicaciones importantes para el trasplante.

La cirrosis biliar primaria tiene una evolución indolora y a menudo fluctuante, por lo que el trasplante de hígado sólo está indicado para sus etapas terminales o cuando la calidad de vida ha alcanzado condiciones

inaceptables. Tiene una supervivencia similar a la de la cirrosis no alcohólica. En el período de postrasplante suele ser difícil distinguir entre rechazo del homoinjerto y la recurrencia del dolor original, por la similitud de los datos clínicos, de laboratorio e histológicos de las dos enfermedades⁹.

El trasplante ha dado buenos resultados en enfermos con colangitis esclerosante primaria o con enfermedad de Caroli, en quienes el drenaje no logró evitar el deterioro progresivo de la función hepática¹⁰.

Respecto a la trombosis de vena suprahepática, se ha indicado en 17 pacientes con síndrome de Budd-Chiari, que recibieron trasplante y tuvieron una supervivencia registrada de tres años en el 60%. En ocasiones ocurre la recanalización espontánea de las venas suprahepáticas obstruidas, por lo que la operación debe reservarse para pacientes con descompensación hepática progresiva o síndrome hepatorenal irreversible. Se discute si el trasplante está indicado para la trombosis de vena suprahepática que acompaña a la policitemia vera o bien a trastornos mieloproliferativos¹¹.

La supervivencia global de los pacientes sometidos a trasplante por carcinoma hepatocelular primario o colangiocarcinoma es mucho menor que la de otros procesos hepáticos, ya que la mayoría de los pacientes fallece por carcinomatosis diseminada. Además, como los resultados han mejorado poco en los últimos años, la proporción de enfermos que recibieron homoinjertos por cáncer primario de hígado ha disminuido constantemente a partir de 1980. La estrategia más prometedora para el cáncer hepático primario, claro está, es descubrirlo cuando el tumor todavía es pequeño y puede ser extirpado en su totalidad^{12,13}.

Para la realización del trasplante se necesita compatibilidad AB0 y compatibilidad de tamaño, aunque no son imprescindibles en caso de emergencia. No se necesita compatibilidad HLA¹⁴.

Una intervención de trasplante ocupa entre 6 y 10 horas. Se puede necesitar grandes cantidades de sangre, productos de la sangre y expansores de volumen, ya que la hipertensión portal y la insuficiencia hepática pueden causar una hemorragia muy copiosa.

El tratamiento postoperatorio inmunosupresor comprende la utilización de ciclosporina, prednisona y azatioprina. Si no se puede utilizar ciclosporina se pueden usar anticuerpos monoclonales anticélulas T (OKT 3). Para el rechazo agudo se pueden utilizar bolos de 6 metilprednisolona y, si este tratamiento falla, se puede usar OKT 3. Se puede utilizar también el FK-506 (tacrolimus) que es parecido a la ciclosporina pero más potente y nefrotóxico^{15,16}.

Dentro de las complicaciones postoperatorias tenemos alteraciones hemodinámicas, disfunción renal

postalteración hemodinámica, infecciones de la herida, que en el primer mes son más frecuentemente bacterianas, infecciones de orina, de catéteres, etc. Y en el segundo mes, secundarias a la inmunosupresión, pueden aparecer infecciones oportunistas, como citomegalovirus, herpes, hongos, parásitos, etcétera.

Dentro de las complicaciones hepáticas destacamos: fallo primario del injerto, compromiso vascular, fallo de la anastomosis biliar o rechazo.

El rechazo es agudo en casi todos los casos. El diagnóstico es histológico y la lesión típica es la endotelitis. El tratamiento se realiza con bolos de esteroides y, si éstos fallan, se utilizan OKT3 o gammaglobulina antilinfocítica. El rechazo crónico es raro y se caracteriza por una colestasis progresiva como consecuencia de la desaparición de conductos biliares (ductopenia)¹⁷.

Respecto a la supervivencia podemos decir que, al año, es del 80 al 85% y a los 5 años del 60%. Existe una fuerte correlación entre la situación previa del paciente y la supervivencia, por eso en la actualidad se tiende a trasplantar antes¹⁸.

En relación con la recurrencia la hepatitis crónica autoinmune, la colangitis esclerosante primaria, la enfermedad de Wilson y el déficit de alfa-1-antitripsina no han recurrido.

En la cirrosis biliar primaria existen casos de recurrencia. El síndrome de Budd-Chiari recurre si no se anticoagula al paciente. Los tumores casi siempre recidivan. En la hepatitis A suele haber una reinfección aguda pero no suele plantear problemas. La hepatitis B fulminante generalmente no recurre. En la infección crónica por virus B la recurrencia es la regla, con altos valores de viremia, a veces sin afectación hepática, pero algunos evolucionan rápidamente a una situación terminal. La infección crónica por virus C recurre prácticamente en el 100% de los casos y empeora el pronóstico. Cuando existe una infección crónica por VHB y VHD la recurrencia es menor que cuando existe infección sólo por VHB¹⁹.

EMBARAZO Y TRASPLANTE HEPÁTICO

La gestante trasplantada de hígado debe ser considerada siempre de alto riesgo debido a las connotaciones especiales que presenta su embarazo, tanto por lo infrecuente que es el caso como por las teóricas complicaciones que pueden derivarse. En cualquier caso, es fundamental la consulta prenatal con evaluación del estado general, del estado de la función hepática y de la situación obstétrica. La mayoría de los autores recomienda un tiempo prudencial de al menos 12 meses sin embarazo desde el momento del tras-

plante. Esto permite una mejor valoración de la viabilidad del injerto y una menor necesidad de dosis de inmunosupresores. Las complicaciones propias de la gestación durante el primer trimestre, como el aborto, en todas sus diversas formas, el embarazo ectópico y la mola hidatiforme, no ven aumentada su incidencia en las pacientes trasplantadas. En cuanto a la patología de origen endocrinometabólico, está demostrado que no aumenta su incidencia en estas pacientes.

Si bien existe una estrecha relación con otros cuadros, la anemia gestacional se presenta con cuadros más graves que los habituales en las gestantes y en las pacientes con trasplante hepático previo, para las que el tratamiento preventivo está indicado. Asimismo, en esta población parece existir un aumento del riesgo añadido de hipertensión del embarazo, por lo que se producen cuadros de preeclampsia en el 13,5% de los casos. El rechazo agudo del injerto durante el embarazo ocurre en un 9% de los casos.

Desde el punto de vista obstétrico, el final de la gestación no debe adelantarse salvo que se produzca una alteración en la función hepática. En cuanto a la vía del parto, todos los casos deben individualizarse y el criterio para la elección de la vía debe obedecer únicamente a un punto de vista obstétrico.

RESUMEN

Durante los últimos 10 años el trasplante hepático ha experimentado un avance terapéutico sustancial en la mejora del tiempo de supervivencia y la calidad de vida en los pacientes con enfermedades hepáticas terminales. Actualmente, la supervivencia en estos pacientes es del 90% y 75-80% a los 5 y 10 años respectivamente después del trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Valdecasas Salgado JC. Trasplante hepático en adulto de donante vivo. *Cir Esp* 2002;71:45-50.
2. Marcos A, Jamón JM, Fisherman RA. Adult-to-adult of the emergency the alive donor's transplantation for the fulminant the hepatic failure. *Transplantation* 2000;69:2202-5.
3. Heffron TG, Langnas AN, Fox JJ, Mack D, Dhawan A, Kaufman S, et al. Living related donor liver transplantation at the University of Nebraska Medical Center (1996). *Transplant Proc* 1996;28:2382.
4. Jurim O, Shackleton CR, McDiarmid SV, Martin P, Shaked A, Millis JM, et al. Living-donor liver transplantation at UCLA. *Am J Surg* 1995;169:529-32.
5. Otte JB, De Ville de Goyet J, Reding R, Sokal E, Lerut J, Vanormelingen P, et al. Living related donor liver transplantation in children: the Brussels experience. *Transplant Proc* 1996;28:2378-9.

6. Bilir BM, Guinette D, Karrer F, et al. Hepatocyte transplantation in acute liver failure. *Liver Transplant* 2000;6:32-40.
7. Busuttil RW, Goss JA. Split liver transplantation. *Ann Surg* 1999;229:313-21.
8. Sindhi R, Rosendale J, Mundy D. Impact of segmental grafts on pediatric liver transplantation: a review of the United Network for Organ Sharing Scientific Registry Data (1990-1996). *J Pediatr Surg* 1999;24:107-11.
9. Millis J, Cronin D, Brady L, et al. Primary living-donor liver transplantation at the University of Chicago: technical aspects of the first 104 recipients. *Ann Surg* 2000;232:104-11.
10. Tanaka K, Fujita S, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, et al. Surgical aspects of right lobe grafting in living donor liver transplantation. Sixth Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo: European Society for Organ Transplantation, 1999; p. 183.
11. Carrel T, Berdat P, Schmidli J, Gygax E. Budd-Chiari syndrome and heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:525-7.
12. Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Applicability of living donor liver transplantation to high-urgency patients. *Transplantation* 1999;67:73-7.
13. Miwa S, Hashikura Y, Mita A, et al. Living-related liver transplantation for patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. *Hepatology* 1999;30:1521-6.
14. Panis Y, Penna C, Sauvanet A, Belghiti J. Surgical results of left lobectomy and left hepatectomy in 70 noncirrhosis patients. A preliminary evaluation before performing liver transplantation from living related donor. *Transplant International* 1993;6:293-5.
15. Yamaoka Y, Morimoto T, Inamoto T, Tanaka A, Honda K, Ikai I, et al. Safety of the donor in living related liver transplantation. An analysis of 100 parental donors. *Transplantation* 1995;59:224-6.
16. Brown RS Jr. Workshop on Living Donor Liver Transplantation. Bethesda: National Institute of Health, 2000.
17. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wei WI, Lo RJ, Lai CL, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 1997;226:261-9.
18. Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Fujita S, et al. Evolution of living donor liver transplantation in adults: a single center experience of 60 cases. Sixth Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo: European Society for Organ Transplantation, 1999; p. 240.
19. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA, et al. Right lobe living donor liver transplantation. *Transplantation* 1999;68:798-803.
20. Wenstrom KD, Malee MP. Complicaciones médicas y quirúrgicas del embarazo. En: Danforth, editor. *Tratado de Obstetricia y Ginecología*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000.