

Luces y sombras en el trasplante hepático

Pascual Parrilla y Pablo Ramírez

Departamento de Cirugía. Unidad de Trasplantes Hepáticos.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Trasplante hepático

El trasplante hepático, desde su inicio en clínica humana en 1963, pasó por una primera época que duró 20 años, durante la cual dos equipos pioneros, el americano liderado por Starzl y el europeo liderado por Calne, en una labor colosal, fueron preparando el camino. En 1983, durante la NIH Consensus Development Conference, en Bethesda, se consideró que el trasplante hepático había dejado de ser un hecho experimental para convertirse en una realidad clínica, aceptándose como el tratamiento de elección para muchas hepatopatías irreversibles, al conseguir una supervivencia al año superior al 70%¹. Este cambio se debió a múltiples factores, entre los que hay que destacar: a) la introducción en clínica de la ciclosporina A; b) el avance de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, con mención especial para la bomba de *bypass* venovenoso, que permitió trasplantar con seguridad a pacientes que no toleraban el clampaje de la vena cava inferior (VCI) durante la fase anhepática, y c) un mejor conocimiento de la historia natural de las enfermedades hepáticas que permite elegir el momento más adecuado para realizar el trasplante hepático: ni demasiado pronto, cuando el paciente todavía puede sobrevivir varios años sin trasplante, ni demasiado tarde, cuando el paciente ha desarrollado un grado de afectación extrahepática tan importante que llega a condicionar un riesgo quirúrgico inaceptable.

A partir de 1983 los programas de trasplante hepático se fueron implantando en numerosos centros de distintos países, fundamentalmente en Estados Unidos y Europa. En España, el primer trasplante hepático lo realizaron con éxito Jaurrieta y Margarit en el Hospital de Bellvitge, de Barcelona, en 1984. Actualmente ya son 21 los centros con programas activos de trasplante hepático y, más importante aún, España ha alcanzado y mantiene desde 1994 la tasa más elevada del mundo de trasplante hepático por millón de habitantes², por encima de Estados Unidos y de todos los países de la Unión Europea. En nuestro país se han realizado hasta diciembre de 1999 un total de 6.790 trasplantes hepáticos, 980 de ellos sólo durante 1999³.

Durante la década de los noventa continuó el progreso en todos los campos. Por lo que respecta a la técnica quirúrgica, deben destacarse los beneficios de la técnica de preservación de cava (*Piggy-Back*) frente a la técnica estándar, puestos de manifiesto por un estudio multicéntrico español sobre 1.112 pacientes⁴. Al preservar la circulación de retorno por la VCI durante la fase anhepática, se evitan las alteraciones hemodinámicas de la técnica clásica y sus

repercusiones. Actualmente, es realizada de forma sistemática por casi todos los grupos españoles y numerosos europeos, aunque en Estados Unidos todavía predominan los grupos que realizan la técnica estándar, con o sin *bypass* venoso. Por otra parte, se han incorporado nuevos inmunodepresores, se han mejorado las técnicas diagnósticas en enfermedades infecciosas, se han introducido nuevos fármacos para tratarlas y prevenirlas, etc. Actualmente los resultados del trasplante hepático a corto y largo plazo son excelentes, con una supervivencia al año superior al 75%, a los 5 años por encima del 60%^{5,6}, y con una calidad de vida que permite en muchos casos una reincorporación social y profesional⁷. Tal como ocurrió con la cardiología y la circulación extracorpórea, en la historia de la hepatología hay un antes y un después del trasplante hepático. El excelente trabajo del grupo de Bellvitge que se publica en este número⁸ analiza retrospectivamente los cambios más importantes que han experimentado en su unidad durante los últimos años en los distintos aspectos del trasplante hepático. La mayoría de los cambios que han observado con respecto a la década de los ochenta coinciden con lo referido en la bibliografía⁹.

Llegados a este punto, hay que hacer una reflexión. Se ha recorrido un largo camino y se han beneficiado muchos pacientes, pero todavía queda mucho por andar. Vamos a comentar brevemente los problemas que consideramos más preocupantes: el fallecimiento de pacientes en listas de espera por la desproporción existente entre la oferta y la demanda de órganos; el que uno de cada 4 pacientes fallece como consecuencia del trasplante hepático en el primer año posttrasplante; la recidiva de la enfermedad primaria en el injerto, y los efectos indeseables de la inmunodepresión. Es mucho lo conseguido con el trasplante hepático, pero no es suficiente. Existen diferentes estrategias con el fin de incrementar el número de donantes por muerte encefálica. Es fundamental controlar la detección de todos los posibles donantes en el medio hospitalario y descender la tasa de negativas familiares mediante cursos de formación en técnicas de entrevista familiar y campañas de educación sanitaria. En el diseño de estas estrategias, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) ha alcanzado un grado de eficacia ejemplar, situando a España a la cabeza del mundo en tasa de donantes por millón de habitantes. El denominado «modelo español» para la obtención de órganos es, sin duda, una de las «joyas» de nuestro sistema sanitario.

Otra medida adoptada por la mayoría de grupos ha sido la reducción progresiva de las contraindicaciones para ser donante de hígado, sobre todo con respecto a la edad. Esto se ha traducido en un cambio del perfil del donante de hígado que, si en la década de los ochenta era un donante joven fallecido por traumatismo craneoencefálico en accidente de tráfico, en la actualidad se trata de un donante por encima de los 50 años, fallecido por hemorragia cerebral¹³. Actualmente se aceptan para trasplante hígados de donantes por encima de los 70 años, sin deterioro de los resultados¹⁰.

La escasez de donantes para receptores pediátricos y adultos de bajo peso ha impulsado el desarrollo de las técnicas de reducción hepática y de *split liver* (bipartición hepática), así como el trasplante hepático de donante vivo¹¹. Este último, en comparación con el de riñón, ha tardado más tiempo en desarrollarse por su complejidad técnica y la morbi-mortalidad asociada. La consolidación de grupos con gran experiencia en trasplante hepático y en resecciones hepáticas, junto con la experiencia acumulada en las técnicas de reducción hepática y *split liver* en los programas pediátricos, ha facilitado que los programas de donante vivo en re-

Correspondencia: Prof. P. Parrilla.
Servicio de Cirugía. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
El Palmar. 30120 Murcia.
Correo electrónico: ramirezp@fcu.um.es

Recibido el 20-9-2000; aceptado para su publicación el 22-9-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 542-545

ceptores pediátricos se vayan expandiendo cautelosamente a programas de adultos (de adulto a adulto), concentrándose la mayor experiencia en los países orientales, donde apenas se consiguen donantes en muerte cerebral, y en Estados Unidos¹². El talón de Aquiles de este tipo de trasplante lo constituyen las complicaciones biliares, no sólo en el receptor, sino también en el donante, habiéndose comunicado, hasta el momento, 6 casos de fallecimiento entre los aproximadamente 3.000 donantes vivos de hígado realizados en todo el mundo. Nos preguntamos hasta qué punto sería ético trasplantar, por ejemplo, a un paciente de 65 años diagnosticado de hepatocarcinoma el hígado donado de su hijo de 28 años, a su vez casado y con hijos. A pesar de estas limitaciones, es indudable que la necesidad de órganos va a impulsar en los próximos años los programas de donante vivo entre adultos.

En situaciones concretas cuando el receptor padece una enfermedad metabólica hepática que no afecta a la estructura del hígado y que tarda muchos años en producir manifestaciones clínicas, como en el caso de la polineuropatía amiloideótica familiar tipo I¹³, se puede usar este hígado como donante para un segundo receptor (trasplante dominó), previo consentimiento informado.

No cabe duda de que, al menos teóricamente, poder disponer de órganos animales para trasplantes solucionaría el problema de la escasez de órganos. La mayoría de grupos de investigación en xenotrasplante están de acuerdo en que la fuente ideal son los órganos de cerdos, modificados genéticamente para evitar rechazo¹⁴. En la actualidad, al menos cuatro empresas de biotecnología han conseguido producir cerdos transgénicos que expresan en su endotelio inhibidores fisiológicos del complemento humano, con lo que se ha conseguido prevenir el rechazo hiperagudo cuando se trasplantan en primates los órganos de estos cerdos. Por lo que se refiere al xenotrasplante hepático con cerdos transgénicos, la única experiencia ha sido realizada recientemente en la unidad de investigación del Hospital Virgen de la Arrixaca¹⁵, y en ella se ha demostrado, en el modelo de cerdo transgénico h-DAF a babuino, que se evita el rechazo hiperagudo, al igual que estaba demostrado en el riñón y corazón, y que además el hígado porcino sintetiza factores de coagulación funcionalmente compatibles con el primate, que proporcionan una hemostasia normal al babuino al menos durante 8 días. Levy et al¹⁶ acaban de comunicar los resultados de un ensayo clínico en 2 pacientes con hepatitis fulminante, a los que sometieron a una perfusión extracorpórea con hígado porcino transgénico para h-CD55 y CD59 consiguieron mantener con vida hasta ser trasplantados con éxito con un hígado humano. Estos dos ensayos, junto con la demostración de la no infectividad *in vivo* de retrovirus porcinos en pacientes que han estado en contacto con órganos y perfusiones porcinas¹⁷, a pesar de que se había demostrado *in vitro* que podían transfectar células humanas, hace posible pensar en plantear un ensayo clínico de xenotrasplante hepático en casos de fallo hepático fulminante. Ésta puede ser una situación clínica ideal para que la investigación en xenotrasplante abandone el laboratorio¹⁸, y se dé el primer paso clínico.

Se está investigando en otras terapias alternativas al trasplante hepático¹⁹, como son el trasplante de hepatocitos, la terapia génica *ex vivo* e *in vivo* y el hígado producido por diferenciación tisular (*tissue-engineered*). A pesar de que están todavía en fase experimental, no cabe duda de que se impulsarán con la aplicación de las nuevas técnicas de clonación de células madre. Por otro lado, actualmente se están llevando a cabo algunos ensayos clínicos en fase I, en los que aplicando perfusiones extracorpóreas con hepatoci-

tos (*extracorporeal liver support*), procedentes de cultivos humanos (hepatocitos inmortalizados de hepatoma C3A) o porcinos, se ha mantenido con vida a pacientes con hepatitis fulminante hasta ser trasplantados o mejorar su situación clínica.

El 25% de los pacientes trasplantados de hígado todavía fallecen durante el primer año. La mortalidad postrasplante hepático relacionada con complicaciones quirúrgicas (hemorragia, disfunción primaria del injerto, complicaciones vasculares y biliares) ha disminuido extraordinariamente por las mejoras en la técnica quirúrgica y en la selección de los pacientes, situándose entre un 5 y un 10% de los casos. La causa más frecuente de mortalidad siguen siendo las infecciones, pese a que su incidencia global ha disminuido. Es realmente esperanzador comprobar este descenso, que se ha debido no sólo a la mejoría de la técnica quirúrgica y a la disminución del número de episodios de rechazo, sino de manera muy importante al progreso de las medidas profilácticas de la infección, a los nuevos métodos diagnósticos para el control de los procesos virales y a los nuevos agentes farmacológicos introducidos frente a bacterias, virus y hongos. Es evidente que potenciar el desarrollo de unidades de enfermedades infecciosas en los hospitales trasplantadores, con infectólogos expertos en infecciones en pacientes inmunodeprimidos, contribuirá a disminuir la mortalidad postrasplante.

Merece la pena reseñar el gran esfuerzo que se ha realizado en los ámbitos quirúrgico y anestésico. Como bien recoge el original del grupo de Bellvitge⁸, el consumo de hemoderivados se ha reducido extraordinariamente, las complicaciones quirúrgicas oscilan en cuotas difíciles de mejorar y son excepcionales las pérdidas del injerto por disfunción primaria. Otro de los grandes problemas sin resolver del trasplante hepático es la elevada tasa de recidiva de la enfermedad primaria sobre el injerto en algunas de las indicaciones más frecuentes, como son la cirrosis por virus C y el hepatocarcinoma, además de otras indicaciones menos frecuentes (cirrosis por virus B, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria o hepatitis autoinmune).

La recidiva serológica en los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C es casi universal, y hasta casi un 50% de ellos desarrollan una nueva cirrosis antes de los 5 años. Actualmente se discute la indicación del retrasplante en estos casos, ya que se plantean problemas éticos de equidad al utilizar un segundo órgano para un mismo paciente, cuando existen otros muchos que todavía no han podido ser trasplantados²⁰. Es de esperar que los avances en las investigaciones de nuevos antivirales y en la respuesta inmunológica del receptor en los casos de virus C ayuden a disminuir la tasa de reinfección.

Algunos autores defienden la resección hepática para el tratamiento del hepatoma sobre un hígado cirrótico (grado A de Child-Pugh). Sin embargo, está demostrado que en los tumores pequeños los mejores resultados se obtienen con el trasplante hepático. Es de destacar que el grupo de Bellvitge⁸ ha adquirido una gran experiencia en el hepatocarcinoma, como bien se puede apreciar en su original. Defienden la importancia de someter a los pacientes con hepatocarcinoma, mientras permanecen en lista de espera, a un protocolo pretrasplante de quimioembolización, con el que han obtenido resultados a largo plazo similares incluso a los de otras hepatopatías no neoplásicas. Sin embargo, en numerosas series la recidiva tumoral está por encima del 40% a los 5 años.

Finalmente, los pacientes trasplantados de hígado precisan tratamiento inmunodepresor de por vida (de mantenimiento) para evitar que el órgano sea rechazado. Esta inmunosu-

presión no está exenta de efectos secundarios y predispone al paciente a infecciones oportunistas y al desarrollo de tumores *de novo*.

El pilar fundamental del tratamiento inmunodepresor en el trasplante hepático continúa basándose en la administración de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A o FK 506), asociados a corticoides y azatioprina. Sin embargo, las pautas actuales son distintas de las utilizadas en la década de los ochenta. La formulación actual de la ciclosporina A (ciclosporina A-neoral), que permite su absorción en ausencia de bilis, y el FK 506 han desplazado por completo la formulación clásica de la ciclosporina A, al haber reducido la tasa de rechazos agudos. No se han encontrado grandes diferencias entre la ciclosporina neoral y el FK 506 en los diferentes estudios multicéntricos que comparan ambos inmunosupresores. La mayor parte de los grupos están de acuerdo en suprimir la azatioprina al cabo del mes, y los corticoides a los 3 meses postrasplante, con el objeto de suprimir los efectos secundarios de estos fármacos. Sin embargo, los pacientes trasplantados continúan expuestos a las consecuencias de la administración crónica de los anti-calcineurínicos, con el riesgo permanente de infecciones y de tumores *de novo*.

Es precisamente esta preocupación del médico la que promueve la investigación de nuevos inmunosupresores y el diseño de nuevas estrategias de inmunomodulación e inmunotolerancia central y periférica. Se han comunicado resultados prometedores en ensayos clínicos usando mofetil micofenolato, rapamicina y derivados, desoxiespergualina, brequinar, leflunamida y anticuerpos monoclonales frente a los receptores de la interleucina 2, del que existen dos comercializados para uso clínico: uno quimérico (basiliximab) y otro humanizado (dacluzimab)²¹.

Algunos estudios clínicos, en los que la retirada completa o parcial de la inmunodepresión no fue seguida del rechazo del órgano trasplantado, han puesto de relieve la importancia de estudiar los mecanismos de tolerancia inmunológica. En el XVIII Congreso Internacional de la Sociedad de Trasplante, celebrado en Roma en agosto de este año, el grupo de Pittsburgh²² presentó una serie de 120 pacientes trasplantados de hígado, con un seguimiento medio superior a 5 años, a los que se les fue retirando la inmunosupresión progresivamente, consiguiendo superarla por completo en un 20% de los casos sin que rechazaran el órgano. El grupo de Starlz postula la teoría del microquimerismo para explicar la tolerancia del injerto. Han demostrado, por un lado, la presencia de un pequeño número de leucocitos procedentes del órgano donante en diferentes localizaciones, linfoides y no linfoides, del receptor, y por otro, la presencia en el hígado trasplantado de células de Kupffer procedentes del receptor. La existencia del quimerismo en los pacientes trasplantados es clara, pero actualmente se discute en qué casos y por qué mecanismos esta teoría contribuye junto con los mecanismos bien establecidos de ignorancia, delección, anergia y supresión, a explicar la tolerancia del injerto²³.

Otro ejemplo que ilustra el interés de los médicos por buscar fórmulas para escapar de los efectos secundarios de los inmunodepresores lo constituye el trasplante auxiliar, ortotópico parcial o heterotópico, incluso de donante vivo, como procedimiento de soporte temporal en casos de hepatitis fulminantes tóxicas. Este tipo de trasplante permite la retirada del injerto y de la inmunodepresión al revertir el proceso. En la prometedora línea de tolerancia inmunológica, se está realizando un extraordinario esfuerzo de investigación en el laboratorio y sobre modelos animales, lo que está permitiendo proponer nuevas estrategias de posible aplicabilidad clínica^{24,25}. Se está trabajando en la identificación de los

perfiles inmunotolerantes de los receptores, con ayuda de ratones transgénicos²⁶. También se están diseñando nuevos y diferentes anticuerpos monoclonales (FTY720, hu5C8, Campath 1, anticuerpos frente ICAM-1, etc.), por ingeniería genética o mediante producción clonal usando las nuevas fábricas biológicas constituidas por ratones transgénicos, obtenidos con éxito mediante novedosas técnicas de transgénesis que permiten transferir grandes fragmentos de ADN humano, del tamaño de megabases, en cromosomas artificiales de levadura (YAC)²⁷. Con estas técnicas se han conseguido ratones transgénicos que expresan el repertorio de las inmunoglobulinas humanas.

No cabe la menor duda de que, durante la década que acaba de empezar, el trasplante hepático se impregnará de los avances de la biología molecular, la ingeniería genética y la transgénesis. Con mucha probabilidad los inhibidores de la calcineurina serán sustituidos por una asociación de diferentes monoclonales, «cocinados» en el laboratorio de cada hospital, a medida del receptor según su perfil inmunotolerante, con lo que se logrará una reducción significativa del riesgo de infecciones y de neoplasias *de novo*. Se puede plantear la realización de ensayos clínicos de xenotrasplante hepático como puente en situaciones de urgencia. La producción de nuevos cerdos politransgénicos, potenciada por los recientes éxitos de clonación porcina²⁸, potenciará sin duda el desarrollo de las investigaciones en el área del xenotrasplante.

España ha alcanzado la tasa más elevada del mundo en trasplantes hepáticos por millón de habitantes. Esta extraordinaria tarea asistencial multiplicaría su valor si los grupos de trasplante hepático integraran en su trabajo cotidiano a investigadores básicos (biólogos, inmunólogos, bioquímicos, etc.) con el fin de elaborar ensayos clínicos y estudios multicéntricos, con moléculas y pautas inmunodepresoras de diseño propio. No debemos conformarnos con participar en ensayos clínicos multicéntricos importados en fase IV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NIH Consensus Development Conference Statement. Liver transplantation. Hepatology 1984; 4: 1075-1095.
2. Matesanz R, Miranda B. Need for liver transplantation. Lancet 1995; 346: 1168-1169.
3. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria 1999. Trasplante Hepático. España, 2000.
4. Parrilla P, Bueno F, Figueras J, Jaurrieta R, Mir J, Margarit C et al. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1112 liver transplants. Transplantation 1999; 67: 1214-1217.
5. European Liver Transplant Registry. Data analysis, report 05/1968-06/2000. Villejuif, Francia: Hôpital Paul Brousse, 2000. Disponible en URL: <http://www.eltr.vjf.inserm.fr/results.htm>.
6. UNOS data Registry. Annual report of scientific registry of transplant recipients and the organ procurement and transplantation network. Transplant data, Bethesda, Dept. of Health and Human Services, EE.UU., 1999. Disponible en URL: <http://www.unos.org/Data/survival.orgsum.li.htm>.
7. Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. Liver Transpl Surg 1999; 5: 318-331.
8. Jaurrieta E, Casais L, Figueras J, Ramos E, Lama C, Rafecas A et al. Quinientos trasplantes hepáticos en el hospital de Bellvitge. Med Clin (Barc) 2000; 115: 521-529.
9. Rimola A. Trasplante hepático. Med Clin (Barc) 1999; 112: 271-276.
10. Loinaz C, González EM. Marginal donor in liver transplantation. Hepato-gastroenterology 2000; 47: 256-263.
11. Busuttil RW, Goss JA. Split liver transplantation. Ann Surg 1999; 229: 313-321.
12. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. Liver Transpl 2000; 6: 3-20.
13. Azoulag D, Samuel D, Castaing D, Adam R, Adam D, Said G et al. Domino liver transplant for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polineuropathy. J Am Coll Surg 1999; 189: 584-593.

14. Yélamos J, Ramírez P, Parrilla P. Animales modificados genéticamente como donantes de órganos en xenotrasplante. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 342-348.
15. Ramírez P, Chávez R, Majado M, Munitiz V, Muñoz A, Hernández Q et al. Life supporting hDAF transgenic pig liver xenograft maintains the metabolic function and coagulation in the nonhuman primate for up to eight days. *Transplantation* (en prensa).
16. Levy MF, Crippin J, Sutton S, Netto G, McCormack J, Curiel T et al. Liver allotransplantation after extracorporeal hepatic support with transgenic (hCD55, hCD59) porcine livers: clinical results and lack of pig-to-human transmission of the porcine endogenous retrovirus. *Transplantation* 2000; 69: 272.
17. Paridis K, Langdorf G, Lonz Z, Heneine W, Sandstrom P, Switzer WM et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* 1999; 285: 1236.
18. Xenotransplantation: time to leave the laboratory [editorial]. *Lancet* 1999; 354: 1657.
19. Sundback CA, Vacanti JP. Alternatives to liver transplantation: from hepatocyte transplantation to tissue-engineered organs. *Gastroenterology* 2000; 118: 438-442.
20. Bizollon T, Ducerf C, Trepo C, Mutimer D. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Gut* 1999; 44: 575-578.
21. Neuberger J. Liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32 (Supl 1): 198-207.
22. Mazariegos GV, Reyes J, Flynn B, McMichael J, Fung JJ. Current results of protocolized withdrawal of immunosuppression after liver transplantation (resumen). XVIII International Congress of the Transplantation Society. Roma, 2000; 141.
23. Strober S, Benike C, Krishnaswamy S, Engleman EG, Grumet FC. Clinical transplantation tolerance twelve years after prospective withdrawal of immunosuppressive drugs: study of chimerism and anti-donor reactivity. *Transplantation* 2000; 69: 1549-1554.
24. Calne RY, Friend P, Moffat S, Bradley A, Hale G, Firth H et al. Prope tolerance, perioperative Campath 1H and low dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet* 1998; 351: 1701-1702.
25. Kirk AD, Burkly LD, Bati DS, Baumgartner RE, Berning JD, Buchanan K et al. Treatment with humanized monoclonal antibody against CD154 prevents acute renal allograft rejection in nonhuman primates. *Nat Med* 1999; 5: 686-693.
26. VanBuskirk AM, Burlingham WJ, Jankowska-Gan E, Chin T, Kusaka S, Geissler F et al. Human allograft acceptance is associated with immune regulation. *J Clin Invest* 2000; 106: 145-155.
27. Neuberger M, Bruggeman M. Mice perform a human repertoire. *Nature* 1997; 386: 25-26.
28. Onishi A, Iwamoto M, Akita T, Mikawa S, Takeda K, Awata T et al. Pig cloning by microinjection of fetal fibroblast nuclei. *Science* 2000; 289: 1188-1190.