



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## ENFERMEDADES DEL HÍGADO Y PÁNCREAS

# Trasplante hepático

## *Liver transplantation*

G.E. Castro-Narro

Médico adscrito al Departamento de Gastroenterología/Trasplante Hepático del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

### Selección y momento ideal para el trasplante hepático

El trasplante hepático ortotópico (THO) es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad hepática terminal. En la actualidad, el número de THO ha aumentado con supervivencia de 90% a un año y de 70% a cinco años. Se ha tratado de incrementar el número de órganos con especial interés en identificar al individuo que puede tener el mayor beneficio del THO en el mejor momento. En 2002 se implementó el índice pronóstico MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) validado como predictor de supervivencia a 90 días de su cálculo en cirróticos, cualesquiera que sean la etiología<sup>1</sup> y las complicaciones<sup>2</sup>. El MELD incluye tres variables objetivas: creatinina sérica, bilirrubina sérica e INR (*international normalized ratio* "cociente internacional normalizado") del tiempo de protrombina. La fórmula actual del MELD modificada por el *United Network of Organ Sharing* (UNOS) que no incorpora la causa de la enfermedad hepática utilizada es la siguiente:

$$\text{MELD} = 9,6 \cdot \log_e(\text{creatinina en mg/dl}) + 3,8 \cdot \log_e(\text{bilirrubina sérica en mg/dl}) + 11,2 \cdot \log(\text{INR}) + 0,643.$$

Así se seleccionó mejor a los pacientes con reducción de mortalidad en lista de espera (LE) y perioperatoria; con adecuada supervivencia postrasplante<sup>3</sup>. En este contexto se han realizado algunos estudios, uno de ellos el de Merion et al<sup>4</sup>. Se ha observado así el beneficio de la supervivencia de

los pacientes THO con MELD de 15 o más. En este análisis, el riesgo de muerte en LE con MELD > 15 fue mayor que en el periodo perioperatorio y postrasplante, mientras que los MELD < 12 tuvieron una mortalidad inferior en LE respecto del THO, por lo que no se beneficiaron de él. De esta manera, se ha logrado priorizar y trasplantar primero al paciente más grave, ya que la magnitud de la enfermedad se vincula con MELD alto y gravedad. Los pacientes graves en LE pueden aumentar su mortalidad 25% o más cada 90 días. En consecuencia, se ha intentado equilibrar la disponibilidad de órganos y el número receptores y buscado alternativas al donador cadavérico para aumentar el número los órganos disponibles. Una de éstas es el donador vivo. Con el trasplante de donador vivo es claro el beneficio para el paciente que tiene probabilidad de supervivencia menor al tiempo previsible en LE, con reducción de la mortalidad. Este procedimiento debe practicarse en centros con experiencia. Éticamente debe considerarse el beneficio del receptor con bajo riesgo del donador<sup>5</sup>. En cuanto al MELD y el donador vivo como predictor de supervivencia después del THO, los resultados son controversiales; unos estudios muestran que el MELD mayor de 25 se relaciona con mayor morbilidad y mortalidad, pero otros no encuentran diferencia<sup>6</sup>. El MELD también se ha estudiado en los trasplantes de hígado y riñón (THR) en comparación con el THO y la supervivencia fue mejor durante la era MELD respecto de la era pre-MELD. El receptor añoso, género femenino, diálisis prolongada (280d)

Autor para correspondencia: Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, México, D. F., México. C.P. 14000. Teléfono: 5424 6892 y 5424 7200 ext. 3350.

Correo electrónico: gracastron@yahoo.com (G.E. Castro-Narro).

fueron peores predictores para la pérdida de injerto y la supervivencia del THR<sup>7</sup>.

Otra de las alternativas para aumentar el número de trasplantes consiste en ampliar los criterios de donación mediante injertos marginales, como los de donador con asistolia, aunque con mayor riesgo de fallo del injerto primario y complicaciones biliares; por lo tanto, esto exigen una exhaustiva valoración del donador y el receptor<sup>8</sup>, ya que además los donadores de órganos han aumentado en edad, obesidad, DM e hipertensión arterial y limitan la expansión de la donación<sup>9</sup>.

## Trasplante hepático y HCV

La hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) es la indicación más frecuente de THO. La infección por HCV es inmediata al nuevo órgano cuando el receptor tiene RNA detectable. La evolución natural de la hepatitis crónica por HCV es acelerada en los pacientes con THO en comparación con los no THO (30% evolucionan a fibrosis en cinco años vs el 5%)<sup>10</sup> con una descompensación clínica dentro del primer año de diagnóstico<sup>11</sup>. La supervivencia de pacientes e injertos a largo plazo es significativamente menor en individuos con HCV que en los negativos<sup>12</sup>. Al estudiar el efecto del HCV en el primer THO y en el retrasplante, el HCV se vinculó con menor supervivencia del injerto en el primer trasplante que en el segundo<sup>13</sup>. Más de la tercera parte de los pacientes que se trasplantan se relaciona con carcinoma hepatocelular (CHC). La supervivencia de los trasplantados con HCV y CHC es menor que la de los trasplantados sin CHC por la posibilidad de su recurrencia. En contraste, los CHC incidentales encontrados en el explante tienen poco efecto en la supervivencia postrasplante<sup>14</sup>.

Entre los factores de recurrencia del HCV figuran los factores del virus (carga viral, genotipo y cuasiespecies), los factores del receptor (edad, raza, género, diabetes mellitus, IL28), los del donador (edad, esteatosis, HCV + o -), factores quirúrgicos (tiempo de isquemia fría y caliente, complicaciones virales) y factores externos (inmunosupresión, infección por citomegalovirus, coinfección, tratamiento antiviral).

Las opciones para mejorar el pronóstico de estos pacientes son el tratamiento pre-THO en LE o tratar después del trasplante hepático.

- Tratamiento antiviral en LE. El tratamiento antiviral en LE con respuesta evita la infección del injerto y las complicaciones secundarias. Sin embargo, la aplicabilidad es limitada, ya que un número considerable de pacientes tiene cirrosis descompensada con contraindicación al tratamiento. La tolerabilidad también obliga a suspender o reducir la dosis con menor respuesta. Asimismo, la eficacia al tratamiento es baja porque casi todos son cirróticos con G1 y edad avanzada, todos factores de baja respuesta. La administración de interferón pegilado + ribavirina (PR) previene la infección del injerto en un 20 a 30%.
- Tratamiento antiviral después del trasplante hepático. El tratamiento habitual es la combinación de PR que erradica el HCV en 30%. El tratamiento reduce la progresión, descompensación y mortalidad y aumenta la supervivencia<sup>15</sup>, con efectos adversos

que deben vigilarse, como rechazo, anemia, leucopenia y otros más.

### – Nuevos tratamientos

El telaprevir y el boceprevir son antivirales directos que actúan sobre la serinproteasa NS3 4A. Se trata de inhibidores de la enzima del citocromo P450 3A que metabolizan la ciclosporina (CYA) y el tacrolimus (TC), por lo que es importante considerar la interacción farmacológica. La vida media del TC aumenta 70 veces y la CYA se extiende de 5.85 a 40.7 horas. Los pacientes se deben convertir a CYA<sup>16</sup>. En un estudio, la conversión a CYA seguida de cuatro semanas de PR como inducción, con adición de telaprevir por 12 semanas, puede negativizar el virus en respondedores nulos con fibrosis avanzada, con efectos secundarios importantes como anemia/RBV reducción, factores de crecimiento y requerimientos de transfusión. Las interacciones de CYA se controlaron con ajuste de la dosis. La semana 12 de tratamiento con triple terapia estuvo disponible para siete pacientes en mayo de 2012<sup>17</sup>.

## Inmunosupresores y respuesta al tratamiento antiviral

Los inhibidores de la calcineurina (ICN) son la inmunosupresión usada con más frecuencia; quizá esto modifique la replicación y la respuesta al tratamiento antiviral. Se evaluó el efecto del ICN en la población con respuesta viral sostenida (RVS) en los pacientes THO que recibieron tratamiento por recurrencia del HCV. Resultó RVS (34,1%) sin diferencias en la RVS ni en la supervivencia entre los dos grupos. La respuesta rápida en el tratamiento antiviral fue mayor en el grupo CYA, igual que el intervalo de tiempo en que se inició el tratamiento (32,7 vs 19,2 meses); las dosis elevadas de ribavirina (659,9 vs 561,9 mg) se relacionaron con una respuesta virológica en el grupo de CYA<sup>18</sup>.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end-stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol.* 2004;40:897-903.
2. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464-70.
3. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45:797-805.
4. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra M, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:307-13.
5. Berg CL, Merion RM, Shearon TH, et al. Liver transplant recipient survival benefit with living donation in the MELD allocation era. *Hepatology.* 2011;54:1313-321.

6. Wai CT, Woon Wa, Tan YM, et al. Pretransplant model for end-stage liver disease score has no impact on posttransplant survival in living donor liver transplantation. *Transplant proc.* 2012;44:396-8.
7. Wiesner R, Singal AK. Contemporary predictors of simultaneous liver kidney transplant (SLK) and post-transplant patient and liver graft survival transplant. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 842.
8. Selk FW, Grossman EB, Ratner LE, et al. Utilization, outcomes and retransplantation of livers allografts from donation after cardiac death: implications for further expansion of the deceased donor pool. *Ann Surg.* 2008;248:599-607.
9. Orman ES, Hayashi PH, Barritt AS. The number of grafts available for liver transplantation is decreasing as a result of increasing donor age, metabolic syndrome and donation after cardiac death. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 841.
10. Gane E. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transplan.* 2003;11:28-34.
11. Berenguer M, Prieto M, Rayon J, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology.* 2000;32:852-58.
12. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology.* 2002;122:889-96.
13. Yen RD, Barón AE. The effect of chronic HCV infection on graft survival for primary transplantation and re-transplantation. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 844.
14. Moya A, Berenguer M, Aguilera V, et al. Hepatocellular carcinoma: can it be considered a controversial indication for liver transplantation in centers the high ratios for hepatitis C? *Liver Transplan.* 2002;8:1020-27.
15. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, et al. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Liver Transplan.* 2008;8:679-87.
16. Garg V, Heeswijk R, Eun Lee Jee, et al. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology.* 2011;54(1):20-7.
17. Kwo PY, Ghabril M, Lacerda MA, et al. Use of telaprevir plus PEG interferon/ribavirin for null responders post OLT with advanced fibrosis/cholestatic hepatitis C. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 845.
18. Vittoria V, Senzolo M, Luisa P, et al. Is the primary immunosuppressive drug (cyclosporine or Tacrolimus) playing a rol on the response to antiviral treatment for post-transplant HCV recurrence? Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 846.