

Controversias en trasplante hepático

Dr. Michael F. Sorrell,* Dr. Marco A. Olivera Martínez**

* Robert L. Grissom Professor of Medicine. Liver Unit. University of Nebraska Medical Center. ** Departamento de Gastroenterología/Programa de Trasplante Hepático. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México.

Correspondencia: Michael F. Sorrell M.D. 600 south, 42nd Street. 68198, Omaha Nebraska, USA. Tel.: (402) 559 7912. Fax: (402) 5596132. Correo electrónico: mfsorrell@aol.com

RESUMEN. La aceptación generalizada del trasplante hepático como tratamiento para las enfermedades hepáticas terminales constituye hoy en día una de las principales limitantes del procedimiento. La demanda excesiva de órganos para trasplante plantea como controversias algunas indicaciones del mismo; así, aquellos pacientes con enfermedades con altas tasas de recurrencia después del injerto, en quienes puede preverse una supervivencia corta, aquellos pacientes con padecimientos malignos y aquellos con cirrosis alcohólica han representado siempre puntos de vista antagónicos para decidir sobre su inclusión en programas de trasplante. Mas recientemente el trasplante de donador vivo pareció resolver el problema, sin embargo, esta opción debe observarse con precaución, porque representa también riesgo, muchas veces mayor al aceptable para el donador. La escasez de órganos, como es el hígado, para trasplante, debe hacernos racionalizar aquellos recursos disponibles para optimizar su utilización.

Palabras clave: donador vivo, colangiocarcinoma, neoplasia, trasplante, alcohol.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo clínico exitoso del trasplante hepático en los últimos 25 años ha derivado en su aceptación generalizada como tratamiento de las enfermedades hepáticas crónicas terminales a nivel mundial. La mejoría en el pronóstico y supervivencia postrasplante ha inducido a centros individuales a extender las indicaciones tradicionales de trasplante hepático, generalmente aceptadas a otras controversiales. El éxito de este procedimiento y la proliferación de programas de trasplante han ocasionado una agudización en la insuficiencia de órganos donados; lo que obliga a un escrutinio más estrecho de la conveniencia de la utilización de ciertos donadores para enfermedades hepáticas seleccionadas.

Lo que parecía razonable al principio de la era de los trasplantes hepáticos, cuando no había una demanda

SUMMARY. Generalized acceptance of liver transplantation as therapy of choice for end-stage liver diseases is at present one of its main limitations. Excessive demand of cadaveric organs for transplantation is the main argument when considering certain patients as transplant candidates; diseases with high recurrence rates, previewed poor survival, malignancies, and patients with Laennec cirrhosis have been classically included with some reluctance in liver transplant programs. More recently, living donation was considered as the solution to the problem; however, this option also represented some risk for the donor, occasionally a risk more than minimal. Scarcity of organs for transplantation should make us think about optimizing available resources and their rational utilization.

Key words: Living donor, cholangiocarcinoma, neoplasia, transplant, alcohol.

excesiva de órganos para efectuar la operación, puede no serlo hoy en día, cuando hasta 30% de los individuos mueren en largas listas de espera de trasplante hepático.

Un ejemplo ilustrativo de la falta de órganos para ser utilizados en el trasplante de hígado es el hecho de que durante el año 2000, en los Estados Unidos, 18,000 pacientes se encontraban en lista de espera para recibir un injerto hepático, en tanto que menos de 5,000 recibieron uno.

A continuación se discutirán algunas indicaciones controversiales para el trasplante hepático.

TRASPLANTE HEPÁTICO DE DONADOR VIVO

Los orígenes de utilizar donadores vivos para trasplante encuentran sus raíces en el trasplante renal y se extendió al trasplante hepático pediátrico en respuesta a un alto índice de mortalidad de los menores que se encontraban

en listas de espera. Casi en todos los casos, el donador era un familiar del paciente. Antes de iniciar programas de trasplante hepático de donador vivo, los problemas éticos fueron examinados y discutidos en detalle en la literatura médica.¹ El uso del segmento lateral izquierdo para trasplante tuvo un impacto importante en la sobrevivencia de pacientes pequeños. La extensión de esta modalidad terapéutica en los adultos es un desarrollo reciente y plantea problemas éticos dado el daño potencial que puede causar al donador sano.² El receptor adulto requerirá suficiente volumen hepático para requerir por lo menos la resección del lóbulo hepático derecho del donador. El grado de avance de la enfermedad hepática basal tiene influencia en la función del injerto y el volumen hepático necesarios para satisfacer las demandas metabólicas del paciente. Durante los primeros años del trasplante de donador vivo para adulto, solamente se utilizaban familiares cercanos como donadores potenciales. Con la necesidad de mayor volumen hepático y la compatibilidad de grupo sanguíneo, la población adulta tiene menos opciones y ello ha dado pie a la aparición del concepto de donador “buen samaritano”.

Los aspectos éticos del trasplante de donador vivo no relacionado aún no se han examinado en detalle y en algunos países se considera ilegal. La preocupación principal en este procedimiento guarda relación con el concepto universal de “primero no dañar” (*primum non nocere*). Se acepta generalmente que la mortalidad de una resección hepática mayor es, aproximadamente, de 1%. Los primeros reportes de centros dedicados al trasplante de donador vivo sugerían una mortalidad menor.³ Los datos con respecto a las tasas de mortalidad de los donadores vivos están incompletos, porque no existe un registro mundial.

La morbilidad de los donadores también es importante. Las complicaciones biliares suceden aproximadamente en 6% de los casos. La incidencia de complicaciones varía con la experiencia del equipo de trasplante, pero los diferentes informes las refieren en, aproximadamente, 10-30% de los casos.^{4,5} Se ha informado ya de un donador que requirió trasplante hepático por presentar insuficiencia hepática después de la donación.

Con el incremento en la demanda de órganos para trasplante y una donación estable a lo largo de los últimos años, se espera que el trasplante de donador vivo en adultos crezca en los próximos años, pero la controversia sobre quién o quiénes deben llevar a cabo este procedimiento de alto riesgo continúa. Se han propuesto guías y normas, pero en ausencia de mecanismos reguladores

eficientes cualquier centro de trasplante hepático puede iniciar su propio programa de donador vivo. Una preocupación importante entre la comunidad médica dedicada al trasplante de órganos es la proliferación de centros pequeños con poca experiencia, que al abrir programas de donador vivo causen mayor mortalidad en los receptores, lo que acarrearía una reacción adversa de la sociedad en general y con ello disminuirá la donación de órganos para programas de donador cadavérico.

COLANGIOCARCINOMA

Es aceptado generalmente que el papel del trasplante hepático sea limitado en el tratamiento del colangiocarcinoma irresecable debido a la recurrencia temprana de este tumor y la pobre sobrevivencia a largo plazo. Debido al mal pronóstico de esta enfermedad, la mayoría de los centros de trasplante no consideran al colangiocarcinoma como una indicación para trasplante hepático.^{6,7} La mayoría de los pacientes que sobreviven en el largo plazo son aquellos que presentaban tumores como hallazgo incidental después de un trasplante cuya indicación era la colangitis esclerosante primaria (CEP).

Es importante diferenciar dos tipos de colangiocarcinoma de acuerdo con su localización: el colangiocarcinoma intrahepático es la segunda forma más común de carcinoma hepatocelular y se considera, en general, que tiene un pronóstico menos favorable para el trasplante hepático. El colangiocarcinoma extrahepático se presenta normalmente en la confluencia de ambos conductos hepáticos (derecho e izquierdo) y se conoce como tumor de Klatskin. Se presenta con menor frecuencia por debajo del conducto cístico. Estos tumores distales tienen un pronóstico malo en el corto plazo y el trasplante hepático no tiene utilidad en su tratamiento. En pacientes seleccionados con colangiocarcinomas extrahepáticos proximales el tratamiento de elección es la resección quirúrgica.

Una buena parte del problema al diseñar estrategias terapéuticas para colangiocarcinoma es la dificultad de diagnosticar el tumor antes de la cirugía. La mayoría de los pacientes con CEP suelen presentarse con cambios en su condición clínica que sugieren el desarrollo de un colangiocarcinoma. Por lo general es posible encontrar una estenosis dominante con dilatación proximal de la vía biliar. La toma de biopsias y de cepillados pueden omitir el diagnóstico frecuentemente. Los exámenes de laboratorio para neoplasias hepáticas, incluyendo el antígeno carcinoembrionario (ACE), alfa fetoproteína (α FP) y el antígeno CA 19-9 no son específicos. Por otro lado, la elevación del CA 19-9 por arriba de las 100 uni-

dades puede tener cierta utilidad en la sospecha de desarrollo de un colangiocarcinoma. La tomografía por emisión de positrones ha demostrado últimamente su utilidad en este campo aunque ello requiere de confirmación con estudios multicéntricos.

La Clínica Mayo informó recientemente una serie de 11 pacientes seleccionados con colangiocarcinoma extrahepático que recibieron un trasplante hepático con resultados excelentes.⁸ Los 11 pacientes estaban vivos al momento de la publicación. El seguimiento de esta cohorte de pacientes va de menos de un año a 83 meses. Un paciente tuvo recurrencia del tumor a los 40 meses del trasplante. Todos los pacientes fueron sometidos a quimioterapia neoadyuvante, radioterapia externa, radioterapia intracavitaria y laparotomía exploradora antes de someterse al trasplante. Inicialmente se habían evaluado 19 pacientes, pero ocho de ellos fueron excluidos por presentar metástasis durante la laparotomía. Estos hallazgos, aunque buenos, requieren validación por otros centros y quizá puedan ser aplicados en una población muy restringida de pacientes.⁹

CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

El trasplante hepático se consideraba como una opción importante en el tratamiento de pacientes con CHC. Los resultados de las resecciones quirúrgicas de CHC tenían alta morbilidad relacionada con la enfermedad hepática subyacente e hipertensión portal así como con el desarrollo de nuevas neoplasias en el hígado cirrótico. Por otro lado, en pacientes cuidadosamente seleccionados con CHC temprano, la resección quirúrgica ofrece resultados superiores al trasplante hepático al analizar ambas modalidades con un análisis de intención de tratamiento.¹⁰ Los primeros resultados del trasplante hepático para tratamiento del CHC fueron poco satisfactorios, con una sobrevida a cinco años de sólo 18%.¹¹ Con más experiencia, varias series posteriores mostraron un pronóstico mejor en aquellos pacientes que tenían un tumor solitario ≤ 5 cm, o hasta tres tumores ≤ 3 cm. La sobrevida puede alcanzar hasta 85% a cuatro años. Los tumores bilobares son también un importante factor de pronóstico pobre. Otros factores deletéreos en el pronóstico de pacientes con CHC incluyen la presencia de invasión vascular, edad avanzada, género masculino y presencia de linfadenopatía. Datos más recientes sugieren que la propia invasión vascular, grado histológico, masa tumoral total ≤ 8 cm y la clasificación TNM son los factores más importantes para predecir la evolución en el postrasplante.

Los pacientes con CHC en estadios I y II son los que resultan más beneficiados con el trasplante hepático, mientras que los tumores en estadio IV tienen los resultados más pobres.¹³ Informes publicados recientemente no muestran una evolución a largo plazo más favorable para tumores fibrolamelares comparados con el CHC.

La escasez de órganos para donación cadavérica con el consecuente incremento en los tiempos en las listas de espera ha tenido un impacto muy importante en la evolución de los pacientes trasplantados por CHC. Esto es particularmente cierto para los pacientes en quienes se detectan tumores en forma temprana con disfunción hepática modesta o bien en aquellos en quienes se diagnostican tumores que ya se encuentran en los límites superiores del tamaño que se asocian con evoluciones favorables. Son otras pocas las situaciones en la práctica de la Medicina que puedan frustrar al médico tanto como observar a los pacientes esperando en la lista para ser trasplantados por CHC y observar los tumores crecer y rebasar los límites en donde se puede ofrecer un buen pronóstico. La quimioembolización y la ablación por radiofrecuencia no han mejorado la evolución postrasplante. Es en este tipo de circunstancias en las que el trasplante de donador vivo se ha puesto en práctica. Sin embargo, cuando esta modalidad es empleada en tumores con un pronóstico pobre de antemano, surgen varios problemas, además de los inconvenientes éticos que rodean al daño que potencialmente se le puede causar al donador, sigue vigente la posibilidad de requerir un órgano de cadáver si se presentan complicaciones quirúrgicas o falla primaria del injerto. Los pacientes con tumores grandes no se consideran generalmente como candidatos a trasplante de donador cadavérico y, si después de un trasplante de donador vivo se requiriera de un retrasplante urgente, estos pacientes pasan a encabezar la lista de receptores de trasplante cadavérico, lo que también plantea serios problemas éticos.

Algunos centros de trasplante han decidido informar a los pacientes con CHC que reciben trasplante de donador vivo, sobre la imposibilidad de llevar a cabo un retrasplante en el desafortunado caso de que el primero no funcione.

RETRASPLANTE POR HEPATITIS C

La enfermedad hepática crónica terminal por hepatitis C (HC) es la principal indicación para trasplante hepático en todo el mundo. Se estima que cuando se combina con hepatopatía alcohólica cerca de 85% de los pacientes referidos para trasplante hepático padecen hepatitis

C como la causa de su hepatopatía crónica terminal. Sabemos que todos los pacientes trasplantados por HC desarrollarán viremia recurrente y probablemente 50% desarrollará algún grado de lesión hepática. Datos de varios centros de trasplante informan que la supervivencia a cinco años de los pacientes trasplantados por HC es similar a los pacientes trasplantados por otras indicaciones.¹⁴ Sin embargo, se observa con mayor frecuencia un mayor número de pacientes con más de cinco años postrasplante que requieren de retrasplante al desarrollar enfermedad hepática crónica terminal asociada a HC.¹⁵ Esta observación está compuesta por observaciones hechas en centros de trasplante de Europa y Estados Unidos.¹⁶ Por lo tanto, actualmente se está poniendo una carga extra en la ya de por sí escasa donación de órganos proveniente de los pacientes que requieren de trasplante hepático debido a falla hepática secundaria a HC recurrente.

Estos datos se ven magnificados por el hecho de que el retrasplante por HC se asocia a una alta tasa de mortalidad cuando se le compara a otras indicaciones de retrasplante.¹⁷ Esta aseveración es especialmente cierta cuando el trasplante se retrasa hasta que se presentan complicaciones infecciosas o renales en los pacientes con HC recurrente. La edad avanzada en estos pacientes así como la utilización de órganos marginales contribuyen al mal pronóstico en estos casos.

Todo esto genera las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál debe ser la política para el retrasplante por HC recurrente?
2. ¿Cuántos trasplantes se deben llevar a cabo en un paciente con HC recurrente?

En un mundo perfecto, con un número ilimitado de donadores y un presupuesto ilimitado para trasplante de órganos, las respuestas serían fáciles. La preocupación de todos los centros de trasplante es que en un futuro cercano, los pacientes que esperan retrasplante por HC recurrente rebasen a aquellos que se encuentran en lista de espera por otras indicaciones. La comunidad médica aún no tiene un consenso al respecto.

Basándose en la observación de que los pacientes que desarrollan recurrencia grave temprana, después del primer trasplante, tienen evoluciones pobres posteriormente del retrasplante, varios centros de trasplante en los Estados Unidos han decidido no ofrecer retrasplantes por HC dada la agudización en la escasez de órganos.

Una solución común que está cobrando adeptos es el retrasplante una sola ocasión por HC recurrente, sobre todo si dicha recurrencia ha podido ser retrasada por algún tiempo. Ésta podría ser una política aceptable siempre y cuando se le exponga a los candidatos antes de su primer trasplante. De cualquier manera es importante señalar que no existe un consenso al respecto y que las políticas utilizadas pueden cambiar cuando otros tratamientos para la HC estén disponibles.

ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL

El trasplante del paciente alcohólico ha sido la controversia que ha puesto sobre la mesa de discusión la posibilidad de que lesiones "autoinflingidas" sean susceptibles de tratamiento por parte de la comunidad médica. Gran parte del debate inicial se centraba en aspectos morales sobre la posición del paciente alcohólico en la lista de espera para trasplante. El participante en la discusión frecuentemente se veía influenciado por su propia percepción del alcoholismo. Otros aspectos coexistentes son la percepción de que no existe tratamiento efectivo para curar el alcoholismo, la alta tasa de recidiva y el hecho de que no podemos predecir qué paciente recurrirá después del trasplante.¹⁸ Debido a estas percepciones y al estigma generalizado que se asocia al alcoholismo, el trasplante para estos pacientes no se consideraba apropiado antes de 1988 en que Starzl y colaboradores publicaron un seminario al respecto.¹⁹ En general, no se toma la decisión de llevar a cabo un trasplante hepático, sino hasta que se logra un periodo de sobriedad comprobada (regularmente de seis meses a un año). La recidiva original es de aproximadamente 11-12%, aunque otros estudios han documentado recidivas hasta de 50%. Recientemente se ha considerado que no importa la tasa de recurrencia, sino la recurrencia al abuso del alcohol. Aunque no se encuentra bien documentada, se considera que la hepatopatía por recidiva en el abuso del alcohol es menor de 10% en todos los receptores. Independientemente de cuál sea la tasa real de recidiva, el hecho de evaluar para retrasplante a un paciente alcohólico plantea problemas éticos y de decisión. Sin embargo, la experiencia publicada indica que la evolución y supervivencia de pacientes trasplantados por enfermedad inducida por alcohol, son tan buenas como la de los pacientes trasplantados por enfermedades colestásicas y son mejores que las de aquellos trasplantados por hepatitis B y HC.

El trasplante para casos de hepatitis alcohólica aguda no tiene los mismos resultados favorables y la recidiva del alcoholismo es muy frecuente. El abordaje de estos pacientes varía entre los diferentes centros de trasplan-

te, pero como regla general no se trasplantan pacientes con hepatitis alcohólica aguda o que están bebiendo activamente. La tasa de mortalidad por trasplante de pacientes con hepatitis alcohólica aguda es alta y la tasa de recidiva supera 50% a un año. La recurrencia de hepatitis alcohólica se ha documentado por biopsia en forma temprana (tres meses postrasplante). Estos datos parecen validar el consenso de que estos pacientes deben demostrar un periodo de sobriedad antes de poder acceder a un trasplante hepático.

COROLARIO

El éxito del trasplante hepático es innegable. En muchos aspectos este éxito ha venido a estimular algunas de las controversias que ahora lo rodean. El trasplante hepático ha venido a transformar la disciplina de la Hepatología. El clínico no debe ver el deterioro inexorable de los pacientes con hepatopatía. Sin embargo, el costo elevado y la dependencia en la disponibilidad de órganos cadavéricos para trasplante pueden llegar a complicar la toma de decisiones del médico. La distribución equitativa de órganos y el acceso a tecnología de punta, así como la incapacidad económica de algunos países, pone de manifiesto una pregunta básica: ¿deben los países pobres destinar sus escasos recursos médicos en este tipo de tecnología?

Con la escasez de órganos donados se presentan algunos abusos que no se deben tolerar, tal es el caso de la utilización de órganos de prisioneros condenados a muerte o la venta de órganos para trasplante por parte de la gente más pobre. Estas situaciones junto con la proliferación desmedida de centros de trasplante necesitan ser evaluadas y discutidas de modo tal que la existencia del trasplante como opción terapéutica no se vea amenazada y para que los recursos sean utilizados de la manera más racional posible.

REFERENCIAS

1. Singer PA, Siegler M, Whittington PF, Lantos JD, Edmond JC, Thistlewaite JR, et al. Ethics of liver transplantation with living donors. *N Engl J Med* 1989; 321: 620-2.

2. Cronin DC II, Millis JM, Siegler M. Transplantation of liver grafts from living donors into adults, too much, too soon. *N Engl J Med* 2001; 344: 1633-7.
3. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Shiffman ML, Sanyal AJ, Kuketic VA, et al. Right lobe living donor liver transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 798-803.
4. Pomret EA, Pomposelli JJ, Jenkins RL. Liver donor transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 613-24.
5. Renz JF, Busuttil RW. Adult-to-adult living donor liver transplantation: a critical analysis. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 411-24.
6. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000; 69: 1633-7.
7. Mitsugi S, Farmer DG, Colquhoun SD, Rosove J, Ghobrial RM, Yersiz H, Chen P, Busuttil RW. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single center experience and review of the literature. *Liver Transpl* 2001; 7: 1023-33.
8. DeVreede I, Steers JL, Burch PA, Rosen CB, Gunderson LL, Haddock MG, Burgart L, Gores GJ. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6: 309-16.
9. Bismuth H. Revisiting liver transplantation for patients with hilar cholangiocarcinoma: the Mayo Clinic proposal. *Liver Transpl* 2000; 6: 317-19.
10. Llovet JM, Fuster J, Bruix J, for the Barcelona Clinic Cancer Group. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-40.
11. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 1991; 110: 726-34.
12. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzeti F, Montalto F, et al. Liver transplantation in small hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
13. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-403.
14. Gane EJ, Portmann BC, Naumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, Maertens G, Williams R. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 815-20.
15. Rosen HR, Martin P. Hepatitis C infection in patients undergoing liver retransplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1612-16.
16. Berenguer M, Prieto M, Aguilera V, Nicolás D, Carrasco D, Mir J, Berenguer J. Marked decrease in patient survival among HCV-infected patients undergoing liver transplantation in recent years (Abstract 420). *J Hepatol* 2001; 34 (Suppl 1): 32.
17. Sheiner PA, Schluger LK, Emre S, Thung SN, Lau JY, Guy SR, et al. Retransplantation for recurrent HCV. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 130-6.
18. Sorrell MF, Donovan JP, Shaw BW Jr. Transplantation in the alcoholic: a stalking horse for a large problem. *Gastroenterology* 1992; 102: 1806-7.
19. Starzl TE, Van Thiel DH, Tzakis AG, Iwatsuki S, Todo S, Marsh W, Koneru G, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *JAMA* 1988; 260: 2542-4.