

Desafíos actuales en trasplante hepático

Juan Francisco Guerra C.¹

¹Departamento de Cirugía Digestiva, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 1 de julio de 2016
Aceptado: 25 de agosto de 2016

Correspondencia a:
Juan Francisco Guerra Castro
Marcoleta 350, Patio Interior, Edificio División de Cirugía, Santiago, Chile.
Teléfono: [+56 2] 223543870
jfguerra@med.puc.cl

Current challenges in liver transplantation

Nowadays liver transplantation (LT) is a routine procedure for many patients with malignant and non-malignant liver diseases, usually with excellent outcomes. However, organ shortage remains a critical issue worldwide. In this review, we address the ‘current challenges in liver transplantation’ by answering three main questions: a) How do we get more organs in order to have more and better grafts? b) How do we prevent “wasting” organs because of futile transplants? and c) Is it possible to improve the quality of the organs we currently get, thus having better results? We focus our answers in maximizing all the strategies that might increase the donor pool, emphasizing that living donor liver transplantation perhaps offers the highest potential for increasing the number of donors. We also describe how to optimize indications and better select patients undergoing LT in the scenario of hepatocellular carcinoma, and finally we discuss the new paradigm of liver preservation and perfusion and how we can improve the quality of the grafts in order to perform more and better transplants.

Key words: Liver transplantation, organ shortage, living donor liver transplantation, hepatocellular carcinoma, machine perfusion.

Resumen

Actualmente el trasplante hepático (TH) es un procedimiento de rutina para pacientes con enfermedades hepáticas terminales neoplásicas y no neoplásicas, usualmente con muy buenos resultados. Sin embargo, la escasez de órganos representa un problema crítico en todo el mundo. En esta revisión abordamos el tema ‘desafíos actuales en trasplante hepático’, tratando de responder 3 preguntas: a) ¿Cómo podemos incrementar el *pool* de donantes para obtener más y mejores injertos? b) ¿Cómo podemos prevenir “gastar o malgastar” órganos en trasplantes fútiles? c) ¿Es posible mejorar la calidad de los órganos que procuramos actualmente y así conseguir mejores resultados? Enfocamos las respuestas en maximizar todas las estrategias que puedan aumentar la cantidad de trasplantes, destacando que la utilización de donantes vivos quizás tenga el mayor potencial de expansión. También indagamos en cómo optimizar las indicaciones y seleccionar mejor los pacientes que se trasplantan por carcinoma hepatocelular y, finalmente, discutimos el nuevo paradigma de preservación y perfusión hepática y cómo podemos mejorar la calidad de los injertos con la idea de hacer más y mejores trasplantes.

Palabras clave: Trasplante hepático, escasez de órganos, trasplante hepático donante vivo, carcinoma hepatocelular, perfusión de órganos.

Actualmente, el trasplante hepático (TH) constituye la terapia de elección para los pacientes portadores de insuficiencia hepática crónica terminal o aguda grave. El progreso y desarrollo de técnicas quirúrgicas, así como la mejoría continua de los cuidados perioperatorios y el manejo en un contexto de equipo multidisciplinario y de alto nivel de especialización han permitido que este procedimiento se desarrolle ampliamente, con un resultado positivo en un porcentaje significativo de pacientes¹.

Ciertamente, la necesidad de un TH ocurre en pacientes con condiciones muy particulares en que pre-

sentan daño hepático crónico avanzado, insuficiencia hepática fulminante, neoplasias, etc., y más aún, hay que considerar que una vez trasplantados requerirán terapia inmunosupresora. Todo esto los convierte en pacientes muy complejos y demandantes, pero al mismo tiempo constituyen un verdadero desafío para el equipo o centro trasplantador.

Desgraciadamente, con cierta frecuencia vemos como NO todos nuestros pacientes pueden beneficiarse de un trasplante y asistimos a un lento deterioro de éstos y en algunos otros casos; a la muerte de ellos esperando por un trasplante que no ocurrió.

El problema más común en todo el mundo es que el aumento progresivo de pacientes enlistados no se correlaciona con el número de trasplantes que se realizan debido a la escasez de órganos, siendo éste el punto más crítico que impide la realización de un mayor número de TH².

Bajo esa perspectiva, los “desafíos actuales en trasplante hepático” debieran necesariamente abordar esta problemática desde diversos puntos de vista; a través de las siguientes preguntas.

1. ¿Cómo podemos incrementar el *pool* de donantes para obtener más y mejores injertos?
2. ¿Cómo podemos prevenir “gastar o malgastar” órganos en trasplantes fútiles?
3. ¿Es posible mejorar la calidad de los órganos que procuramos actualmente y así conseguir mejores resultados?

En esta revisión intentaremos dar respuesta a cada una de nuestras preguntas con el objetivo de realizar más y mejores trasplantes.

¿Cómo podemos incrementar el *pool* de donantes para obtener más y mejores injertos?

Las posibles respuestas a esta recurrente pregunta consideran diferentes estrategias, de corto, mediano y largo plazo, pasando por educación y promoción de la donación en la población, políticas que la favorezcan, fortalecimiento de las estructuras administrativas que la coordinan, etc. Aparte del aumento de la donación, los centros trasplantadores pueden aportar utilizando la mayor cantidad de órganos donados³. Actualmente, es cada vez más frecuente el uso de los denominados “injertos de criterio extendido” (*ECD, extended criteria donor*), y según la definición que queramos utilizar, puede significar un porcentaje elevado de los injertos que trasplantamos actualmente⁴. En este mismo sentido, la donación a corazón detenido (*DCD, donor after cardiac death*) ha significado un atractivo aumento de injertos principalmente en Europa y Estados Unidos⁵, pero en América Latina esta fuente potencial de donantes ni siquiera está regulada.

La partición de un injerto (“*split liver*”) también ha sido utilizada por los distintos grupos, sin embargo, las características anatómicas y antropométricas, así como diversas razones de tipo logísticas, hacen de este recurso una idea bastante lógica, pero difícil de implementar masivamente⁶. En este mismo sentido, otras alternativas menos difundidas como los trasplantes auxiliares, los trasplantes tipo dominó etc., representan un número reducido de casos y es poco probable que signifiquen un aumento significativo y mantenido del *pool* de injertos.

La utilización de órganos para trasplante hepático provenientes de donantes vivos (THDV), tiene un mayor potencial de generación de nuevos injertos. Esta fuente de potenciales injertos apareció como respuesta a la disparidad entre lista de espera y el número de TH⁷. En este escenario, lo primordial es la seguridad del donante, en un ambiente completamente informado, voluntario y sin ningún atisbo de coerción.

El desarrollo del THDV ha sido liderado principalmente por centros asiáticos donde actualmente más de 90% de los TH realizados son THDV, situación que se favoreció por la escasez muy marcada de donantes cadavéricos, principalmente por motivos religiosos y culturales^{8,9}. Este desarrollo del donante vivo en Asia ha significado progresos, alcanzando extremos que el mundo occidental mira en ocasiones con admiración y en otras con resquemor, tales como la realización de los denominados trasplantes duales: utilización de 2 injertos provenientes de 2 donantes distintos para un solo receptor¹⁰.

Los puntos críticos para un adecuado resultado tanto del donante como del receptor son; a) estrictos criterios de selección de los donantes (edad, esteatosis, volumen hepático remanente, etc.); b) un tamaño adecuado del injerto (evitando un injerto pequeño o grande para el receptor); c) mínima morbilidad y resultados quirúrgicos óptimos tanto del donante como del receptor.

La disponibilidad casi inmediata de un donante vivo hace reflexionar su validez como recurso en casos de incompatibilidad ABO, en casos de insuficiencia hepática fulminante o para casos “fuera de los criterios habituales”, situación que es motivo de controversia técnica y ética, con fuertes defensores y detractores de cada postura¹⁰.

¿Cómo podemos prevenir “gastar o malgastar” órganos en trasplantes fútiles?

Esta pregunta puede abordarse desde distintos puntos de vista. Enfocaremos la respuesta desde el concepto que, de acuerdo a los registros tanto nacionales como internacionales, indica que la causa de inclusión en lista de espera y la indicación de trasplante que más ha aumentado en los últimos años es el carcinoma hepatocelular (CHC)¹¹, por lo tanto, debemos prestar especial atención a los resultados que el TH tiene en este grupo particular¹².

El CHC es el tumor primario más común, y en 90% de los casos aparece en un hígado cirrótico, por lo tanto, el reemplazo mediante un TH de este hígado enfermo, “tumorogénico” impresiona bastante lógico, sin embargo, el hecho que estos pacientes “compitan” con pacientes típicamente descompensados en

Patología Hepática

la lista de trasplante -y con asignación de puntajes extra- ha generado bastante debate, pues nuevamente nos enfrentamos a la escasez de órganos. Así, para ser efectivos y obtener beneficios reales debemos ser especialmente expertos en la selección de pacientes con CHC que se beneficiarán con un trasplante. En otras palabras, no trasplantar a pacientes en un estadio tumoral muy temprano, susceptible de otros tipos de tratamiento ni tampoco a pacientes con tumores muy avanzados o con muy elevadas posibilidades de recurrencia¹³.

Respecto a este tema, los criterios de Milán¹⁴ y posteriormente otras experiencias menos restrictivas, como los criterios UCSF¹⁵, y otros han basado la indicación de trasplante en el número y tamaño de los nódulos. Nuevos criterios, muchos provenientes de oriente, han propuesto el concepto de “volumen tumoral total”, y otros aspectos tales como el valor absoluto de alfa-feto proteína, características histológicas del tumor (micro invasión vascular y otros)¹⁶, con la idea de optimizar la selección de pacientes que debieran trasplantarse, o no, en el contexto de un CHC.

Frente a la interrogante de si expandir las indicaciones de TH en CHC, debemos considerar todos estos aspectos teniendo en cuenta que pueden lograrse beneficios para pacientes seleccionados, pero también que debiéramos exigirnos resultados en términos de sobrevida alejada (el resultado más importante en términos del beneficio de cualquier tratamiento en cualquier cáncer) comparables a los trasplantes realizados por causas distintas a CHC. Probablemente, lo más correcto sea establecer que la decisión sea caso a caso, considerando las realidades de cada centro y de cada país, al mismo tiempo que se optimicen las estrategias antes mencionadas para expandir el *pool* de donantes.

¿Es posible mejorar la calidad de los órganos que procuramos actualmente y así conseguir mejores resultados?

Desde los inicios del desarrollo de la trasplantología, uno de los puntos críticos ha sido la preservación de órganos. Múltiples esfuerzos clínicos y de investigación se han destinado con el afán de, primero, preservar y, actualmente, “optimizar” la calidad de los órganos procurados. Actualmente, estamos viviendo un cambio de paradigma que va desde el almacenamiento estático en hielo clásico hacia técnicas de preservación dinámicas, lo que globalmente recibe el nombre de “*machine perfusion*” y que en términos generales reúne todo lo que pueda realizarse *ex vivo* después del procuramiento, con la intención de mejorar la calidad del injerto y que además permita, por ejemplo, analizar la función del injerto inmediatamente antes del implante¹⁷.

Este concepto y su aplicación clínica son una realidad absoluta en el trasplante renal en países desarrollados (se utiliza prácticamente de regla en todos los injertos “ECD”, “DCD”, cuando se anticipan tiempos de isquemia prolongados y en algunos centros su utilización llega a 100% de los donantes cadavéricos)¹⁸. Su aplicación en injertos hepáticos ha demorado un poco más, pero los resultados con preservación hipotérmica primero¹⁹. (incluso posibilitando la utilización de órganos descartados para trasplante) y, recientemente, con perfusión normotérmica son muy promisorios²⁰. Este nuevo campo de la medicina de trasplantes permite nuevos focos de investigación y aplicaciones clínicas concretas que sin dudas nos exponen a nuevas tecnologías y procesos que nos permitirán obtener mejores injertos y, consecuentemente, mejores resultados.

Referencias

- 1.- Neuberger J. An update on liver transplantation: a critical review. *J Autoimmun* 2016; 66: 51-9.
- 2.- Volk ML. Maximizing the benefit of liver transplantation: implications for organ allocation and clinical practice. *Transplant Rev* 2016; 30: 1-2.
- 3.- Pezzati D, Ghinolfi D, De Simone P, Balzano E, Filipponi F. Strategies to optimize the use of marginal donors in liver transplantation. *World J Hepatol* 2015; 7: 2636-47.
- 4.- Gabrielli M, Moisan F, Vidal M, Duarte I, Jiménez M, Izquierdo G, et al. Steatotic livers. Can we use them in OLTX? Outcome data from a prospective baseline liver biopsy study. *Ann Hepatol* 2012; 11: 891-8.
- 5.- Cao Y, Shahrestani S, Chew HC, Crawford M, MacDonald PS, Laurence J, et al. Donation after circulatory death for liver transplantation: a meta-analysis on the location of life support withdrawal affecting outcomes. *Transplantation* 2016; 100: 1513-24.
- 6.- Lauterio A, Di Sandro S, Concone G, De Carlis R, Giacomini A, De Carlis L. Current status and perspectives in split liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11003-15.
- 7.- Quintini C, Hashimoto K, Diago T, Miller C. Is there an advantage of living over deceased donation in liver transplantation? *Transpl Int* 2013; 26: 11-9.
- 8.- Lee SG, Moon DB, Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Song DW et al. Liver transplantation in Korea: past, present and future. *Transplant Proc* 2015; 47: 705-8.
- 9.- Chen CL, Kabling C, Concejero A. Why does living donor liver transplantation flourish in Asia? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 746-51.
- 10.- Lee SG. A complete treatment of adult

- living donor liver transplantation: a review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients. *Am J Transplant* 2015; 15: 17-38.
- 11.- Disponible en: <http://www.srtr.org/> Scientific Registry of Transplant Recipients [Consultado en línea el 30 de junio de 2016].
- 12.- Soriano A, Varona A, Gianchandani R, Moneva ME, González A, Barrera M. Selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation: past and future. *World J Hepatol* 2016; 8: 58-68.
- 13.- Samuel D, Colombo M, El-Serag H, Sobesky R, Heaton N. Toward optimizing the indications for orthotopic liver transplantation in Hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2011; 17 Suppl 2: S6-S13.
- 14.- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
- 15.- Yao FL, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Becchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-403.
- 16.- Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009; 49: 832-8.
- 17.- Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira M, Müllhaupt B, Clavien P. Challenges to Liver Transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology* 2015; 148: 307-23.
- 18.- Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009; 360: 7-19.
- 19.- Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Odeh-Ramadan R, Kinkhabwala M, Goldstein MJ, et al. Hypothermic machine perfusion in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant* 2010; 10: 372-81.
- 20.- Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MT, et al. Liver transplantation after ex vivo normothermic machine perfusion: a Phase 1 (First in man) clinical trial. *Am J Transplant* 2016; 16: 1779-87.