

Retrasplante hepático

GERARDO CLEMENTE, DIEGO RINCÓN Y MAGDALENA SALCEDO

Unidad de trasplante hepático. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

El trasplante hepático (TH) es en la actualidad una alternativa terapéutica bien establecida para las enfermedades hepáticas, por lo que en los últimos años se ha producido un extraordinario incremento del número de pacientes en espera de un órgano para ser trasplantados. Este fenómeno, junto a la inevitable limitación de órganos disponibles, ha supuesto un marcado aumento del tiempo de permanencia en lista de espera, así como de la mortalidad durante este período. En junio de 2000 el registro de la United Network for Organ Sharing (UNOS) contaba con 14.707 pacientes en lista de espera, frente a los menos de 1.500 en 1990¹. La continua mejora de la técnica quirúrgica y de la calidad de los cuidados posteriores ha dado lugar a un progresivo incremento en la supervivencia de los pacientes y, secundariamente, en la necesidad de retrasplantes hepáticos (RTH) como única opción terapéutica existente en ocasiones. Se estima que el RTH supone entre el 10 y el 22% de todos los trasplantes hepáticos². En este trabajo se intentarán revisar brevemente algunos aspectos de importancia en relación con el RTH.

Indicaciones de retrasplante hepático

La indicación de RTH (fig. 1) puede ser:

Precoz, en las semanas posteriores al primer trasplante hepático

La gran disparidad existente entre receptores potenciales y órganos disponibles ha obligado en los últimos años a ampliar los criterios de aceptación de donantes. Este fenómeno ha dado lugar a un incremento en la incidencia de disfunción primaria del injerto (DPI) de hasta el 2-23% de los casos según las dis-

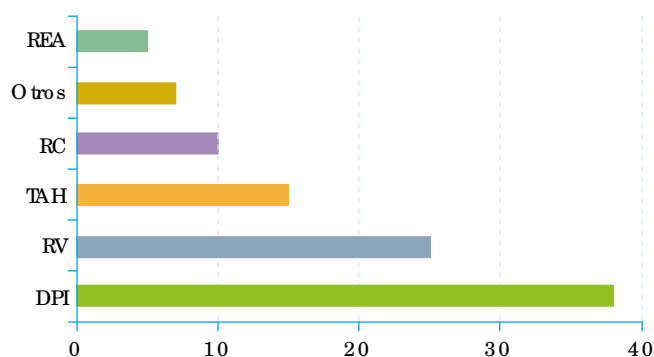


Figura 1. Causas de retrasplante hepático.

REA: recidiva de enfermedad autoinmune; RC: rechazo crónico; TAH: trombosis de arteria hepática; RV: recidiva viral; DPI: disfunción primaria del injerto.

Puntos clave

La principal indicación de retrasplante hepático es la disfunción primaria del injerto, cuya incidencia ha aumentado en los últimos años por la ampliación de los criterios de aceptación de donantes.

Un tercio de los pacientes trasplantados por hepatitis C presenta cirrosis del injerto tras 5 años, por lo que la recidiva viral será cada vez una causa más frecuente de pérdida del injerto.

Aunque el retrasplante electivo presenta resultados inferiores a los del primer trasplante hepático, existen modelos pronósticos que ayudan a seleccionar los candidatos óptimos a retrasplante.

Los pacientes sometidos a retrasplante urgente por disfunción primaria del injerto obtienen una supervivencia superior a la de los pacientes retrasplantados por otros motivos.

En España, con una tasa de donación de 34 por millón y una media de RTH del 11%, éste tiene un efecto neutro sobre la supervivencia en lista de espera.

Estrategias terapéuticas, como el soporte hepático artificial, el trasplante de donante vivo o el tratamiento antiviral, podrían disminuir la necesidad de retrasplante o su impacto en la lista de espera.

tintas series³, con un 2-7% de pacientes que precisan RTH, convirtiéndose así en la principal causa de RTH en la actualidad (40% de los casos)⁴. Por otra parte, pese al progresivo perfeccionamiento del procedimiento quirúrgico, las complicaciones técnicas (en particular la trombosis aguda de la arteria hepática) constituyen aún una causa importante de RTH.

Tardía, tras un período más o menos prolongado de buen funcionamiento del injerto

En contraste con las fases iniciales del TH, la aparición de nuevos y más eficaces fármacos inmunosupresores ha supuesto una notable disminución del rechazo crónico como causa de RTH. En la actualidad, la causa más frecuente de RTH tardía es la disfunción del injerto secundaria a recidiva de la enfermedad que motivó el trasplante, cuya existencia ha sido bien documentada tanto en hepatopatías virales y alcohólicas como en enfermedades colestásicas y autoinmunes⁵. Este fenómeno es especialmente relevante en los pacientes trasplantados por cirrosis tras hepatitis C, principal indicación de TH en la actualidad (25-40%)^{1,6-7}.

Tras la reinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) se observa una prevalencia de cirrosis sobre el injerto del 30% en 5 años⁷⁻⁸. Esto supone una tasa de progresión de la fibrosis notablemente incrementada con respecto a los pacientes inmunocompetentes, con un 12% de pacientes en estadio 4 de fibrosis tan sólo un año después del trasplante, y un tiempo medio hasta el establecimiento de la cirrosis de 10 años⁹, muy inferior al de los pacientes no trasplantados. Del mismo modo, tras la instauración de la cirrosis existe una probabilidad actuarial de descompensación al año del 42%⁶ (frente a un 28% a los 10 años en pacientes inmunocompetentes), y una tasa de supervivencia de sólo el 60 y el 40% a los 6 y 12 meses, respectivamente, tras la primera descompensación⁶. Como consecuencia de todo esto, la supervivencia del injerto y del paciente en esta indicación es significativamente inferior a la de los pacientes trasplantados por enfermedades de otra etiología¹⁰. Por lo tanto, es posible que exista de un número progresivamente mayor de pacientes en espera de RTH por disfunción del injerto a medio o largo plazo¹¹.

Resultados del retrasplante hepático

La supervivencia de injerto y paciente a 1 y 5 años es inferior tras el RTH que tras un primer TH (fig. 2), a costa de un mayor coste económico del procedimiento y de una importante penalización a los pacientes en lista de espera para su primer TH². Esta situación plantea problemas médicos, éticos y económicos de gran importancia, por lo que es necesario conocer

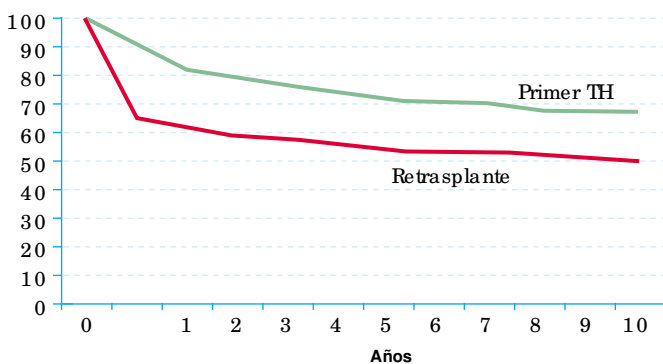


Figura 2. Supervivencia del primer trasplante hepático frente a los pacientes retrasplantados.

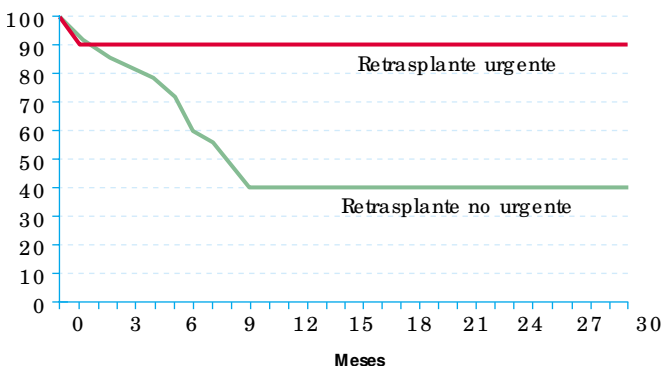


Figura 3. Supervivencia de los pacientes retrasplantados por recidiva de la hepatitis C de acuerdo con la clasificación en la escala de la UNOS.

en profundidad las variables predictivas de mala evolución tras el RTH, así como el desarrollo de modelos pronósticos fiables que permitan decidir la conveniencia o no de retrasplantar a un paciente sobre una base sólida. En los últimos años se han publicado múltiples estudios en este sentido, aunque la mayoría hace referencia a variables perioperatorias y del donante, que no están disponibles habitualmente en el momento de realizar la indicación. Sin embargo, dos estudios recientemente publicados proponen sendos modelos pronósticos que, basándose en las variables edad, valores séricos de creatinina y bilirrubina, DPI y grado de urgencia para la realización del RTH excluyendo DPI (tablas 1 y 2), son capaces de discriminar entre pacientes de alto y bajo riesgo para el RTH^{2,12}. Ambos trabajos sugieren que el RTH urgente por DPI obtiene mejores resultados globales y que, excluyendo esta indicación, la supervivencia es inversamente proporcional al grado de urgencia del RTH, por lo que el RTH electivo obtendría curvas de supervivencia similares a las de un primer TH. Este hecho adquiere particular relevancia en los pacientes con hepatitis C, pues varios trabajos retrospectivos realizados sobre un pequeño número de pacientes ya habían sugerido una supervivencia similar a la de un primer TH cuando el RTH no fue urgente, de acuerdo con la escala de riesgo de la UNOS, independientemente del motivo para retrasplantar al paciente¹³⁻¹⁵ (fig. 3). Por lo tanto, el RTH puede ser una alternativa con buenos resultados en pacientes con disfunción del injerto por recurrencia de la hepatitis C si se realiza una adecuada selección de los candidatos y se

Tabla 1. Modelo de supervivencia tras el retrasplante hepático

Variable	Riesgo relativo	p	IC
Edad (años)	1,04	0,002	1,02-1,07
Creatinina ($\mu\text{mol/l}$)	2,44	0,002	1,39-4,28
DPI	0,28	0,005	0,11-0,88
Bilirrubina ($\mu\text{mol/l}$)	0,79	0,02	0,65-0,97
RTH urgente	3,56	0,005	1,47-8,62
RTH muy urgente	3,99	0,01	1,34-11,92

Tómada de Azoulay E et al².

IC: intervalo de confianza; DPI: disfunción primaria del injerto; RTH: retrasplante hepático.

Tabla 2. Modelo de supervivencia tras el retrasplante hepático

Variable	Curva de regresión	Desviación estándar	p
Edad	0,024	0,004	< 0,00001
Creatinina	0,230	0,085	0,006
Bilirrubina	0,112	0,027	< 0,00001
DPI	-0,974	0,143	< 0,00001
Grado UNOS			< 0,00001

Tómada de Rosen HR et al¹².

DPI: disfunción primaria del injerto; UNOS: United Network for Organ Sharing.

indica y realiza precozmente, antes de que un grave deterioro de la situación del paciente comprometa el éxito de la intervención. En cualquier caso, son necesarios nuevos estudios que aporten luz sobre este punto en concreto.

Consideraciones éticas

El trasplante de órganos sólidos tiene una característica esencial que le diferencia de cualquier otra opción terapéutica: su limitada aplicabilidad, debida a la escasa oferta de órganos con respecto al gran número de receptores potenciales, por lo que algunos pacientes fallecen en lista de espera. Este es el origen del dilema ético que supone la aceptación de un paciente para ser retrasplantado una o más veces cuando otros pacientes mueren antes de tener la oportunidad de un primer trasplante. Aunque es difícil establecer normas generales, hay una serie de aspectos que deben ser considerados:

- Una justa distribución de los órganos debe estar encaminada a obtener la máxima efectividad posible, medida fundamentalmente en términos de supervivencia. Sin embargo, bajo determinadas circunstancias (no función primaria del injerto) parece inexcusable la indicación de retrasplante, pues su no realización supone inevitablemente la muerte del paciente a muy corto plazo. De hecho, es posible que la limitación *a priori* de acceso a un hipotético RTH tuviera un efecto paradójico y negativo sobre la probabilidad de los pacientes en lista de espera de recibir un primer TH, pues obligaría a restringir los criterios de aceptación de donantes en un intento de disminuir la incidencia de DPI¹⁶.

- La supervivencia tras el RTH es inferior en términos generales a la obtenida tras un primer TH. No obstante, en los últimos años se ha profundizado notablemente en el conocimiento de las variables predictivas de buena evolución tras el RTH, y se han desarrollado modelos pronósticos que pueden ser útiles en la selección de los candidatos idóneos para RTH, evitando así interferencias con el criterio de equidad en la distribución de los recursos.

- Hay que tener en cuenta las circunstancias de cada país en cuanto a tasa de donación y mortalidad en lista de espera, pues el impacto del RTH sobre la supervivencia global de los pacientes candidatos a TH depende fundamentalmente de estos parámetros. En España, con una media de RTH del 11%, una mortalidad en lista de espera del 7,5%, y la tasa de donación más alta del mundo (34 por millón de habitantes), el RTH tendría un efecto neutro sobre la supervivencia de los pacientes en lista de espera para un primer TH¹⁷. Sin embargo, un estudio realizado en la región de New England, donde la mortalidad en lista de espera es del 18% y la tasa de donación es sensiblemente menor a la española, concluye que el RTH disminuye la supervivencia global de los candidatos a TH¹⁸.

- Finalmente, se deben considerar también las circunstancias de cada programa de TH, en cuanto a mortalidad en lista de espera y tasa de RTH, así como la disponibilidad de otras alternativas, como soporte hepático artificial, trasplante hepático de donante vivo o donación en asistolia.

Perspectivas de futuro

Como ya se comentó, en la última década se ha producido un marcado incremento en la necesidad de RTH, y es esperable que esta tendencia persista en los próximos años. Sin embargo,

existen algunas alternativas terapéuticas cuyo desarrollo podría contribuir a disminuir la tasa de RTH, o al menos el impacto de este fenómeno sobre la supervivencia de los pacientes en lista de espera para su primer TH.

Soporte hepático artificial

La DPI es el resultado de la lesión producida como consecuencia del complejo mecanismo de preservación y reperfusión, y puede ser dividida en "no-función" primaria del injerto (NFPI) y "mal-función" primaria del injerto (MFPI). El hígado es capaz de recuperar completamente lesiones isquémicas graves, por lo que un mecanismo eficaz de soporte hepático artificial (SHA) podría, al menos en teoría, disminuir la necesidad de RTH en esta indicación, particularmente en los casos de MFPI. En la actualidad el dispositivo de SHA con mayor implantación en la práctica clínica es el MARS (Molecular Adsorbents Recirculating Systems). Aunque en general ha sido utilizado como terapia puente hasta el RTH^{19,20}, recientemente se ha comunicado cómo 4 de 9 pacientes con NFPI y 5 de 6 pacientes con MFPI que recibieron tratamiento con MARS sobrevivieron sin necesidad de RTH, mientras que los demás, a excepción de un paciente que falleció, fueron retrasplantados con éxito²¹.

Trasplante hepático de donante vivo

Desarrollado inicialmente como una alternativa al trasplante hepático de cadáver (THC) en la edad pediátrica, durante los últimos años se ha adaptado con éxito la técnica al receptor adulto. Hasta el año 2002 se habían realizado aproximadamente 650 trasplantes hepáticos de donante vivo (THDV) en todo el mundo, con resultados aparentemente similares a los obtenidos con hígado procedente de donante cadáver (supervivencia del 80% al año), si bien la mayor parte de los centros tienen aún una experiencia limitada²². Aunque datos preliminares habían sugerido una recidiva más precoz y agresiva de la hepatitis C en el THDV comparado con el THC, recientemente se ha comunicado una supervivencia a los 3 años similar con ambas técnicas, tanto del injerto como del paciente²³. Por lo tanto, con una adecuada selección de los receptores el THDV podría tener un papel en el tratamiento de pacientes con recidiva agresiva de la hepatitis C tras un primer TH, igual que en otras indicaciones de RTH electivo, como el rechazo crónico del injerto. Indudablemente, debería realizarse antes de la aparición de un deterioro significativo del paciente, variable de gran importancia en la evolución tras el RTH. Por el contrario, la dificultad técnica inherente a todo RTH podría tener una influencia especialmente nociva en este contexto, por lo que aún está por determinar el papel del THDV en el RTH. Finalmente, se ha comunicado la realización con éxito de un THDV a un paciente en edad pediátrica con trombosis aguda precoz de la arteria hepática tras su primer TH, habiendo sido tratado con MARS durante las 60 horas que permaneció en estado anhepático²⁴.

Tratamiento antiviral

Recientemente se han publicado múltiples estudios que evalúan la eficacia de la combinación de interferón y ribavirina, con una tasa de respuesta virológica sostenida de entre el

17 y el 27%²⁵. Sin embargo, la mayoría son estudios no controlados, que sólo incluyen pacientes con recurrencia grave de la hepatitis C, y con tasas de retirada precoz del tratamiento de entre el 20 y el 50%²⁵. En la actualidad se están desarrollando 2 estudios multicéntricos destinados a evaluar la seguridad y eficacia de peg-interferón con o sin ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C tras TH, cuyos resultados ayudarán a determinar la pauta óptima de tratamiento en estos pacientes. La erradicación del VHC puede disminuir el número de pacientes candidatos a retrasplante tardío.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. United Network for Organ Sharing Transplantation Resource. Disponible en: www.unos.org
2. ●● Azoulay D, Linhares M, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R, et al. Decision for retransplantation of the liver: An experience and cost-based analysis. *Ann Surg* 2002;236:713-21.
3. Robles R, Parrilla P, Ramírez P, Sánchez-Bueno F, López J, Hernández Q. Complicaciones no inmunológicas del injerto. En: *Trasplante hepático*. Madrid: Elba ed., 1999; p. 97-103.
4. Biggins SW, Beldecos A, Rabkin JM, Rosen HR. Retransplantation for hepatic allograft failure: prognostic modeling and ethical considerations. *Liver Transpl* 2002;8:313-22.
5. Rosen HR. Disease recurrence following liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2000;4:675-89.
6. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Mora JM, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:852-8.
7. Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:666-78.
8. Prieto M, Berenguer M, Rayon M, Córdoba J, Argüello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250-6.
9. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673-84.
10. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-96.
11. ● Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:S14-8.
12. ●● Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology* 1999;29:365-70.
13. ● Ghobrial RM, Farmer DG, Baquerizo A, Colquhoun S, Rosen H, Yersiz H, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: outcome, effect of immunosuppression and causes of retransplantation during an eight year single center experience. *Ann Surg* 1999;6:824-33.
14. Sheiner PA, Schluger LK, Emre S, Thung SN, Lau JY, Guy SR, et al. Retransplantation for hepatitis C. *Liver Transpl Surg* 1997;3:130-6.
15. Testa G, Crippin JS, Netto GJ, Goldstein RM, Jennings LW, Brkic BS, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000;6:553-61.
16. Doyle HR, Morelli F, McMichael J, Doria C, Aldrighetti L, Starzl TE, et al. Hepatic retransplantation-an analysis of risk factors associated with outcome. *Transplantation* 1996;61:1499-505.
17. Margarit C, Murio JE, Dávila R. Resultados del retrasplante hepático. En: *Trasplante hepático*. Madrid: Elba ed., 1999; p. 469-74.
18. Powelson JA, Benedict A, David W. Hepatic retransplantation in New-England-A regional experience and survival model. *Transplantation* 1993;55:802-6.
19. Hommann M, Kasakow LB, Geoghegan J, Kornberg A, Schotte U, Fuchs D, et al. Application of MARS artificial liver support as bridging therapy before split liver retransplantation in a 15-month-old child. *Pediatr Transplant* 2002;6:340-3.
20. Wilmer A, Nevens F, Evenepoel P, Hermans G, Fevery J. The Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with severe liver failure: clinical results at the KU Leuven. *Liver* 2002;22(Suppl 2):52-5.
21. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, Poli L, Novelli L, Berloco P, et al. MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System): experience in 34 cases of acute liver failure. *Liver* 2002;22(Suppl 2):43-7.
22. García-Valdecasas JC. Trasplante hepático en adulto de donante vivo. *Cir Esp* 2002;71:45-50.
23. Goldberg ED, Gordon FD, Pomfret EA, Pomposelli JJ, Fabry SC, Lewis WD, et al. Graft and patient survival in patients with HCV undergoing living donor liver transplantation compared to cadaveric liver transplantation [abstract]. *Hepatology* 2002;36:179.
24. Bental O, Brekke IB, Olausson M, Foss A, Husberg B, Ostensen A, et al. Living related liver retransplantation in a 6-month-old child after 60 hours of anhepatic phase following hepatectomy of thrombosed primary liver graft. *Transplant Proc* 2001;33:2497-8.
25. Gane E. Treatment of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:S28-S37.

Bibliografía recomendada

Azoulay D, Linhares M, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R, et al. Decision for retransplantation of the liver: An experience and cost-based analysis. *Ann Surg* 2002;236:713-21.

Los autores revisan su experiencia con 139 pacientes sometidos a retrasplante, frente a 1.038 que recibieron un único trasplante hepático. La supervivencia de injerto y paciente tras el retrasplante fue inferior a la del primer trasplante, a costa de una mayor estancia hospitalaria y un coste significativamente superior. Se propone un modelo pronóstico capaz de discriminar los pacientes de menor riesgo tras el retrasplante.

Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:S38-43.

Esta revisión analiza los principales puntos relacionados con la evolución del trasplante hepático por cirrosis posthepatitis C: resultados globales, efectos de la recurrencia de la hepatitis C sobre la supervivencia del paciente y del injerto, causas principales de pérdida del injerto y retrasplante en estos pacientes, y resultados del retrasplante así como posteriores factores predictivos de buena evolución.

Keeffe EB. Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement. *Gastroenterology* 2001;120:749-62.

Excelente trabajo que revisa la situación actual del trasplante hepático, incluyendo una revisión histórica de su desarrollo, indicaciones actuales, importancia de la recidiva de la enfermedad de base, políticas útiles para el incremento del número de donantes, nuevas estrategias, como bipartición split o trasplante de donante vivo, novedades en inmunosupresión y perspectivas de futuro, como xenotrasplante y trasplante de hepatocitos.

Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology* 1999;29:365-70.

En este trabajo los autores han revisado los registros de la UNOS sobre 1.356 pacientes adultos retrasplantados entre 1990 y 1996, analizando numerosas variables tanto del donante como del receptor. Se establece un modelo pronóstico capaz de discriminar entre pacientes de alto y bajo riesgo para el retrasplante, basado en la edad del receptor, bilirrubina, creatinina, grado de urgencia del retrasplante e indicación.