

## **Título: TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO ASPECTOS CLÍNICOS**

### **Autores:**

Dr. Leslie Jesús Ramos Robaina.  
Especialista de 2º Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

Dra. Mónica Elso Castillo.  
Especialista de 1er. Grado en Cirugía General. Especialista de 1er. Grado en Medicina General Integral. Instructora.

Dr. José Antonio Copo Jorge.  
Especialista de 2º Grado en Cirugía General. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar.

Dr. Alejandro Areu Regateiro.  
Especialista de 1er. Grado de Medicina Interna. Especialista de 2º Grado en Cuidados Intensivos y Emergencia. Máster en Bioética. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Auxiliar. Centro de Coordinación de Trasplantes del Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana.

Dr. Reginaldo Sarría Duvergel.  
Especialista de 1er. Grado en Cirugía General. Máster en Farmacoepidemiología.

Dr. Arnulfo Arístides Estrada Oca. Especialista de 1er. Grado en Cirugía General. Instructor.

Dr. Víctor Raúl Saunders Vázquez. Especialista de 1er. Grado en Cirugía General.

Dra. Berta A. González Muñoz Especialista de 1er. Grado de Nefrología. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Máster en Bioética. Profesora Auxiliar. Investigadora Agregada.

Dr. Alfredo Herrera González. Especialista de 2º Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar.

Lic. María Elena Rodríguez La Fuente Especialista en Psicología de la Salud. Máster en Psicología Clínica. Profesora Auxiliar.

Servicio de Trasplante de Órganos Abdominales

Email: [jutrasplante@hha.sld.cu](mailto:jutrasplante@hha.sld.cu)



## **Introducción**

El primer trasplante hepático fue realizado por Starlz, en Denver, USA en 1963, con resultados desfavorables. Desde entonces se iniciaron diversas investigaciones encabezadas por el doctor Cannon, en Boston y Chicago, lográndose finalmente el primer sobreviviente en 1967, un niño con hepatoblastoma quien vivió 18 meses postrasplante, y murió debido a metástasis. Posteriormente, nuevas técnicas quirúrgicas fueron implementadas sin obtenerse sobrevividas significativas debido principalmente a la inadecuada inmunosupresión que hacía frecuente el rechazo al trasplante.

Se utilizaron múltiples drogas inmunosupresoras, tales como los corticoides y la azatioprina sin resultados alentadores, ya que presentaban un estrecho margen entre la eficacia y la seguridad. Así mismo, se presentaron otras complicaciones a parte del rechazo tales como las infecciones, sin poder contar muchas veces con las herramientas necesarias para su solución inmediata.

Ante el gran escepticismo, en esta investigación sólo persistieron Starzl en Denver y Calne en Cambridge. Sólo a fines de 1980, Starlz logra incrementar la sobrevida del receptor utilizando la ciclosporina A y prednisolona, la cual inicialmente fue utilizada por Calne en 1978 como agente único. Posteriormente, todo el trabajo se ha encaminado a depurar la técnica quirúrgica con la introducción de nuevos puentes veno-venosos junto con el desarrollo de la reciente terapia de inmunosupresión.

El objetivo fundamental del trasplante hepático es prolongar y mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas irreversibles en estados terminales. A pesar de la gran aceptabilidad actual de esta modalidad terapéutica, el porcentaje de muerte en lista de espera es de alrededor del 8%, por cuanto se afrontan múltiples limitaciones, principalmente en la inmunosupresión, en la donación de los órganos al igual que numerosas restricciones financieras. Para obtener un exitoso resultado se requiere de múltiples pasos tanto médicos como quirúrgicos y farmacológicos. Se inician con la conformación de un grupo multidisciplinario de especialistas incluyendo trabajadoras sociales, enfermeras, psicólogos, cirujanos y hepatólogos adecuadamente adiestrados, que contribuyan a una selección cuidadosa y apropiada del paciente, así como al tratamiento pre y postrasplante. Aunque existen indicaciones y contraindicaciones mundialmente establecidas, éstas se modifican de acuerdo con el juicio médico que se realice en cada caso en particular, teniendo en cuenta que la evaluación de un paciente para trasplante es costosa y emocionalmente desgastadora, por lo que se debe evitar prolongar o posponer la decisión. Como paso inicial en la valoración se debe lograr una rápida identificación y exclusión de los pacientes que se consideren de alto riesgo, estableciendo las limitaciones económicas y emocionales, entendiendo que las indicaciones y contraindicaciones para el trasplante pueden ser dinámicas y evolutivas, llevando a una decisión lo más ágil posible.

Las contraindicaciones absolutas son aquellas limitadas a condiciones clínicas asociadas a pobres resultados, dadas por la inhabilidad del paciente para completar la inmunosupresión postrasplante o la presencia de enfermedades extrahepáticas que pongan en peligro su vida.

## **Definición**

El trasplante hepático ortotópico (THO) consiste en la extirpación de un hígado enfermo y su sustitución, en la misma localización anatómica por un hígado sano, procedente de un donante de cadáver o vivo. El THO se ha establecido como el tratamiento de elección en pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas terminales que estaban condenados a morir en meses o años, y que ahora tienen la oportunidad de extender la supervivencia con una buena calidad de vida.

## **Objetivos**

- Evaluar la necesidad de un trasplante hepático en los pacientes estudiados
- Definir si los mismos tienen contraindicaciones absolutas o relativas para el proceder.
- Obtener índices de morbimortalidad a corto y largo plazo satisfactorios.
- Disminuir al máximo la estadía postoperatoria.

- Reducir los costos, lo cual está íntimamente relacionado con el cumplimiento de los objetivos enunciados anteriormente.
- Prolongar la supervivencia del injerto y de los pacientes que reciben un trasplante de hígado.
- Evaluar los resultados obtenidos en el manejo de los pacientes con una enfermedad hepática terminal (aguda o crónica), que reciben un trasplante mediante protocolos de investigación realizados con este objetivo.
- Lograr que cada paciente vaya al acto quirúrgico en las mejores condiciones posibles.
- Obtener una mejor calidad de vida después del trasplante hepático.

## **Desarrollo**

## **Indicaciones**

- Cirrosis hepática:
- Alcohólica, biliar primaria (CBP), biliar secundaria, colangitis esclerosante primaria, atresia

biliar, fibrosis quística, poshepatitis y criptogénica.

– Enfermedades metabólicas y hereditarias:

- Enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, hemocromatosis, fibrosis hepática congénita, colestasis familiar, hipercolesterolemia familiar, atresias biliares y otras enfermedades de la edad pediátrica.

- Hepatitis crónica avanzada o con cirrosis establecida:

- Hepatitis C, hepatitis B (ADN VHB negativo), hepatitis tóxica y hepatitis autoinmune.

– Neoplasias hepáticas no resecables:

- Hepatocarcinoma no metastático (<5 cm), tumores hepáticos benignos y metástasis: tumor carcinoide.

– Insuficiencia hepática aguda:

- Hepatitis viral (A, B, C, no A- no B), criptogénica.

- Drogas (paracetamol, halotano, otros), inducida por toxinas y enfermedad de Wilson fulminante y vasculares.

– Trastornos vasculares:

- Síndrome de Budd-Chiari, enfermedad venoclusiva.

– Retrasplante hepático:

- Disfunción primaria del injerto, dificultades técnicas, rechazo refractario a inmunosupresión y recidiva de enfermedad primaria, excepto alcoholismo.

- Trastorno de la calidad de vida o riesgo para esta:

- Prurito intratable, encefalopatía crónica, hipertensión portal con sangramientos a repetición.

### **Valoración del receptor**

Diagnóstico clínico:

- El servicio de trasplantes recibe pacientes provenientes de los servicios de Gastroenterología, Medicina Interna y otros, de la institución y de otros centros del país.
- Los pacientes poseen el diagnóstico de la enfermedad hepática, generalmente, según los criterios clínicos, humorales, radiológicos e histológicos, los cuales están establecidos en los protocolos correspondientes, y con la valoración previa de ser potenciales candidatos a TH.

### **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS BÁSICAS, CONFIRMATORIAS, O AMBAS**

#### **A todos los aspirantes a candidatos (receptores)**

- En pacientes con tumor hepático primitivo:
- Tomografía axial computarizada (TAC) de hígado contrastada en fase arterial, venosa, portal y tardía.
- Resonancia magnética de alta gama (RM).



- Biopsia del tumor hepático.
- *Evaluaciones especializadas*
- Cardiovascular:
- Si existe alteración de algunos de los estudios referidos, se le realiza electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma; si historia anterior de hipertensión arterial, disnea de esfuerzo, cardiopatía isquémica, el paciente es evaluado por un especialista en cardiología, quien define la indicación de otros estudios (prueba de esfuerzo, coronariografía, estudios con radionúclidos, etc.), y decide si el paciente puede trasplantarse o no.
  - Pulmonar:
- A todos los pacientes se le realiza Rx tórax y Prueba Funcional Respiratoria
- Los antecedentes de disnea de esfuerzo, tos crónica o hemoptisis sugieren la presencia de enfermedad pulmonar. Por lo cual se indicaran otros estudios, esputos, TAC de tórax y broncoscopía si necesarios
- Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) serán evaluados por un especialista de neumología, quien, de acuerdo a los resultados obtenidos en la prueba funcional respiratoria (PFR) y otros estudios que se indiquen, decide si es posible realizar el TH.
  - Renal: muchos pacientes con insuficiencia hepática tienen insuficiencia renal concomitante, que puede obedecer a múltiples causas:

- Daño del parénquima renal establecido, relacionado con la causa de la enfermedad hepática (hepatitis crónica por virus C, fibrosis hepática congénita) o independiente de esta.
  - Uso de diuréticos, drogas nefrotóxicas y medios de contraste.
  - Hipotensión.
- Síndrome hepatorenal: trastorno complejo, en el cual se produce insuficiencia prerrenal asociada a vasoconstricción de las arteriolas intrarrenales y gran retención de sodio (Na), lo que se confirma ante el hallazgo de Na urinario bajo (<10 mEq/mL), aunque este resultado puede ser falso por el uso reciente de diuréticos. Merece especial consideración en estos casos la medición de la creatinina sérica y el filtrado glomerular, pues la elevación de la cifra de creatinina se ha considerado un factor de riesgo independiente de disminución de la supervivencia del paciente y el injerto postrasplante. En los casos con edemas e hipoalbuminemia se debe investigar la presencia de proteinuria, y no atribuir estas alteraciones únicamente al trastorno en la función de síntesis hepática.
- Si existe insuficiencia renal debido a un síndrome hepatorenal, el paciente solo debe recibir trasplante hepático.
- Si se asocia una enfermedad renal intrínseca avanzada, entonces, se debe considerar realizar el trasplante de ambos órganos.

### **Interconsultas**

- Estomatología.
- Maxilofacial.

- Psiquiatría-psicología (valoración del paciente y la familia).
- Nutrición.
- Anestesiología.
- Otras que sean requeridas (neumología, cardiología, ginecología, etc.).

### **En los candidatos aceptados**

Se deben realizar otras pruebas como:

- IgM e IgG para:
  - Citomegalovirus (CMV).
  - Virus de Epstein Barr (EBV).
  - Herpes virus (HV).
  - Toxoplasma.

En los casos de antígeno positivo para hepatitis B (AgHBs)

- Determinación de ácido desoxiribonucleico del virus de hepatitis B mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR- ADN VHB).

En casos previamente vacunados contra VHB y de nueva vacunación

- Determinación de anticuerpos HBs (anticuerpos anti-HBs).
- Anticuerpos anticore VHB (anticuerpos anti-HBc).

- Reacción en cadena de la polimerasa para detección de ácido desoxirribonucleico del virus de hepatitis C (PCR-ARN VHC).
  - Grupo y factor.
  - Urocultivo y heces fecales.
- Valorar por la trabajadora social para definir circunstancias sociales, de vivienda, etc. que puedan interferir en la evolución pos-TH.

En cuadro 1, se muestran los exámenes que se deben realizar.

**Cuadro 1.** Exámenes que se realizan como pruebas comprobatorias

Hemograma diferencial:

Hemoglobina, hematocrito, leucograma con Velocidad de sedimentación globular

Coagulograma:

Conteo de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial tromboplastina, fibrinógeno, factores de la coagulación II, V, VII, X.

Función pancreática:

Glucemia

Función respiratoria:

Pruebas funcionales respiratorias, gasometría arterial

(pH, paO<sub>2</sub>, paCO<sub>2</sub>, SaHb) y TAC de senos perinasales.

Función cardiovascular:

Electrocardiograma,

Ecocardiograma

Función renal: Creatinina, urea, ácido úrico, Addis de 2 h, proteinuria de 24 h\* y filtrado glomerular

Función hepática: Transaminasa oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, fosfatasa alcalina, gammaglutamil transpeptidasa y bilirrubinas

Estado nutricional: Proteínas totales, albúmina, colesterol o lipidograma\*, triglicéridos, electroforesis de proteínas \* , sodio y nitrógeno urinario\*

Medio interno: Sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio y gasometría arterial (SB, EB)

Serología: VDRL, antígeno de superficie (AgHBs), anticuerpos

*versus* virus de hepatitis C y serología VIH

Imaginología: Rx de tórax, USD abdominal-Doppler hepático, TAC de abdomen, densitometría ósea (DO) y USD mamas+ Rx mamografía (mujeres >40 años)

Sistema nervioso central: TAC de cráneo y electroencefalograma

Estudios endoscópicos:

Laparoscopia/biopsia hepática\*, duodenoscopia, colangio-pancreato-duodenografía retrógrada endoscópica (CPRE)\* y colonoscopia con biopsia de mucosa de colon\*

Otras pruebas: Alfafetoproteína, citología de cuello uterino y exudado vaginal (mujeres), antígeno específico prostático/PSA (hombres >40 años).

(\*) Si se requiere \_\_\_\_\_

Luego de realizar los estudios mencionados, se pueden establecer algunas consideraciones.

## CLASIFICACIÓN

Para evaluar cada paciente con enfermedad potencialmente tributaria de trasplante hepático, se siguen determinados criterios que conducen a la estadificación del caso y la consecuente decisión de trasplantar o no. Se organizan estas enfermedades en el cuadro 2.

### Cuadro 2. Grupos de enfermedades para trasplante

A	Enfermedad hepática avanzada
B	Tumores
C	Enfermedades metabólicas
D	Insuficiencia hepática aguda grave
E	<u>Retrasplante</u>

### Enfermedad hepática avanzada

1. Hepatocelular: se realiza la evaluación según clasificación de *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) (Cuadro 3). Esta clasificación es utilizada universalmente por ser sencilla y fácil de aplicar, y porque además lleva implícita una predicción del riesgo de muerte antes del trasplante en cada individuo.

14

2. El modelo para enfermedad hepática terminal (MELD, en la literatura internacional y para su uso práctico, derivado del término en inglés *model for end-stage liver disease*), se ha validado retrospectivamente en varios estudios independientes, abarcando grandes

poblaciones con diversas enfermedades hepáticas de variable severidad. El MELD ha demostrado poder estadificar a los pacientes según su probabilidad de fallecer en un periodo de tiempo determinado, independientemente de la etiología y de la aparición de las complicaciones de la hipertensión portal, como el sangrado por varices, la PBE y la encefalopatía portosistémica.

**Cuadro 3. Evaluación de *Child-Pugh-Turcotte***

<b>Estudios</b>	<b>1 punto</b>	<b>2 puntos</b>	<b>3 puntos</b>
Bilirrubina	<35 mmol/L	35-53 mmol/L	>53 mmol/L
Colestásicos	<71 mmol/L	71-119 mmol/L	>119 mmol/L
TP (seg >	1-3 s	4-6 s	>6 s control)
Ascitis	No	Ligera	Moderada
Encefalopatía	No	1-2	3-4
Albúmina	>35 g/L	28-35 g/L	<28 g/L

Resultados

Estadio A: 5-6 puntos

Estadio B: 7-9 puntos

Estadio C: 10-15 puntos

Las variables necesarias para el cálculo de este índice son:

- a) Bilirrubina sérica.
- b) Creatinina sérica.
- c) Índice normalizado internacional (INR, del término en inglés international normalized ratio) del tiempo de protrombina. Por lo antes expuesto, se adopta el MELD junto a la clasificación de CPT para la evaluación y decisión de criterio de tumor hepático (TH) en los pacientes con enfermedad hepática avanzada de causa hepatocelular.

3. Cirrosis de etiología etílica: los pacientes con cirrosis alcohólica

constituyen un porcentaje importante de los candidatos potenciales a TH. Son aceptados si no existen condiciones asociadas como miocardiopatía dilatada alcohólica o afección grave del sistema nervioso, y si se ha alcanzado un período de abstinencia mayor de 6 meses, el cual es aconsejable pues durante este puede mejorar la función hepática, e incluso no llegar a requerir trasplante. Se establece como excepción, la indicación por deterioro clínico en los pacientes que tienen un soporte familiar importante, son abstemios en el momento de la indicación al menos durante tres meses y tienen un informe favorable psicológico, psiquiátrico, o uno de estos.

a) Factores pronósticos negativos:

- Desordenes psicóticos previos, inestabilidad emocional.
- Polidrogadicto.
- Múltiples intentos de abandono del hábito alcohólico.



- Aislamiento social.

b) Contraindicaciones absolutas:

- Alcoholismo activo o factores de riesgo de recidiva del alcoholismo.

- Deterioro neuropsicológico importante.

- Existencia de enfermedades asociadas que impidan la realización del trasplante hepático.

- Aislamiento social irrecuperable.

4. Cirrosis de etiología viral:

a) Virus B: la indicación de TH en estos pacientes requiere la determinación del ADN del VHB para conocer su estado replicativo: si es positiva constituye contraindicación absoluta del TH ya que se produce reinfección del injerto en casi todos los casos, y la hepatitis en ellos suele evolucionar rápidamente a cirrosis; si se logra negativizar el ADN antes del trasplante con lamivudina u otro antiviral, el paciente puede ser trasplantado-cuidando de que el tiempo en lista de espera sea el menor-posible para evitar la aparición de escapes por mutación viral. En los pacientes con ADN viral negativo pero con AgHBs positivo, se debe realizar profilaxis con gammaglobulina hiperinmune contra el VHB, al menos, durante un año después del trasplante, ya que existen reservorios extrahepáticos del VHB, desde los que puede reinfectarse el injerto.

b) Virus C: la cirrosis secundaria a la infección crónica por el VHC es la principal indicación de TH entre las etiologías virales, hasta la fecha, con independencia de la situación de replicación viral. Más del 90 % de los pacientes con viremia positiva en el momento del trasplante la

mantienen después de este. El efecto del VHC en el injerto varía desde daño no aparente en biopsias seriadas, distintos grados de hepatitis, hasta fibrosis rápidamente progresiva. Aproximadamente entre 20-30 % de los receptores infectados con VHC desarrollan cirrosis dentro de los primeros 5 años de trasplantados. Además, un pequeño grupo de casos experimenta una reacción colestásica severa en los primeros 12 meses después del trasplante. Se adopta, por tanto, la conducta siguiente ante posibles candidatos con VHC positivo:

- Confirmar la infección por VHC mediante PCR.
- Determinar genotipo y carga viral, lo cual permite evaluar el riesgo y la magnitud de la recidiva postrasplante.
- Determinar coexistencia de otros factores que contribuyen a la cirrosis como, alcohol y VHB.
- Búsqueda de carcinoma hepatocelular, frecuentemente asociado al VHC (ver acápite correspondiente a tumores).
- Decidir el criterio de trasplante de acuerdo a los parámetros antes expuestos (Child-Pugh-Turcotte, CPT, MELD).
- Evaluación adecuada del donante, pues se prefieren hígados óptimos considerando las características del receptor, aunque este aspecto continúa siendo controversial. Considerar los aspectos relacionados con el seguimiento postrasplante, el manejo de la inmunosupresión, el tratamiento de la recidiva viral y la consideración del retrasplante (ver protocolo incluido para VHC).

- De estar indicado poner tratamiento con antivirales de acción directa antes o después del trasplante hepático.

#### 5. Colestásicos:

a) Cirrosis biliar primaria (CBP): es una enfermedad crónica del hígado, de causa no precisada, caracterizada por la inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, que provoca un cuadro clínico de colestasis crónica y finalmente cirrosis hepática. Las principales manifestaciones clínicas

son: prurito, ictericia, presencia de xantomas y xantelasmas y consecuencias de la malabsorción intestinal, como hipovitaminosis y osteoporosis. La CBP es una indicación común de TH con una supervivencia de 75 % a los 5 años, claramente superior a la esperada según la historia natural de esta enfermedad; además, la mejoría de la calidad de vida es evidente. En la práctica, se indica el TH si existe alguno de los criterios siguientes:

b) Hiperbilirrubinemia persistente  $>170 \mu\text{mol/L}$  (10 mg/dL).

- Disfunción hepática (Child-Pugh-Turcotte evaluado B o C).
- Sangrado digestivo alto (SDA) por várices.
- Prurito intratable.
- Astenia invalidante.
- Enfermedad ósea grave; osteodistrofia.
- Peritonitis bacteriana espontánea (PBE).

c) Colangitis esclerosante primaria (CEP): es una enfermedad hepática de causa no

establecida. Se caracteriza por la existencia de fenómenos inflamatorios y fibróticos del sistema biliar, tanto intrahepático como extrahepático, que conducen a la formación de estenosis irregulares del sistema ductal, progresando hacia la obliteración biliar y la cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Se puede asociar a la existencia de enfermedad inflamatoria intestinal (que no contraindica la realización de TH, aunque se debe evaluar a profundidad mediante colonoscopia y toma de biopsias, descartando la existencia de lesión tumoral maligna del colon que sí contraindicaría el TH). El TH es el tratamiento de elección en la fase de cirrosis biliar e insuficiencia hepática avanzada. La repetición de los episodios de colangitis es también una indicación de TH, siempre que no pueda ser resuelta por medio del tratamiento endoscópico o radiológico. La presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía abdominal previa, ascitis, elevación de la creatinina y hallazgo de tumor maligno tienen un impacto negativo en la supervivencia postrasplante.

d) Otras colestasis: aunque su frecuencia es escasa, en ocasiones, y con indicación del TH similar al de la CBP, puede ser por:

- Cirrosis biliar secundaria a manipulación y cirugía de la vía biliar.
- Complicaciones en el tratamiento de hidatidosis biliar, etc.
- Más infrecuente aún es la indicación por enfermedad de Caroli.
- Otras complicaciones de la vía biliar que, provocan episodios repetidos de colangitis (indicación de TH) y pueden desencadenar disfunción hepática grave (indicación de TH).

## Tumores

1. Carcinoma hepatocelular (CHC): es el tumor hepático primario más frecuente en la edad adulta, y la quinta neoplasia más frecuente en el mundo (>50 000 muertes/año). Cualquier agente causante de daño hepático y cirrosis es potencialmente oncogénico. Los más relevantes son:

- a) Virus de la hepatitis B.
- b) Virus de la hepatitis C.
- c) Alcohol.
- d) Otras causas con menor significación estadística:
  - Depósito de hierro o cobre.
  - Esteatohepatitis no alcohólica.
  - Cirrosis biliar primaria.

Mientras que el CHC asociado a VHB se puede desarrollar en ausencia de cirrosis o de fibrosis hepática extensa, la aparición de este tumor asociado a VHC está precedida frecuentemente de lesión hepática significativa. El riesgo es mayor cuando la cirrosis está establecida; el sexo masculino y los valores elevados de alfafetoproteína son además importantes predictores.

No todos los CHC son candidatos a TH, ya que se han desarrollado terapéuticas (cirugía, ablación percutánea con radiofrecuencia o etanol, embolización, etc.) que al estar bien seleccionados los pacientes, conducen a una elevada supervivencia.

**Indicación de trasplante hepático:** es tratamiento de elección para los pacientes con:

- a) CHC y cirrosis *Child-Pugh-Turcotte* B o C.
- b) *Child-Pugh-Turcotte* A con tumor no resecable o con hipertensión portal.
- c) Ausencia de cirrosis pero con CHC irresecable. En todos ellos se siguen los criterios siguientes:
  - a) Tumor solitario hasta 5 cm o hasta 3 nódulos de 3 cm. b) No invasión vascular.
  - c) No metástasis extrahepáticas. d) No diseminación ganglionar.

En estos pacientes se logran supervivencias semejantes a los que tienen cirrosis avanzada sin malignidad (70 % a los 5 años) y el índice de recurrencia reportado es menor que el obtenido mediante cirugía. Esta diferencia apoya la elección del TH como la primera opción terapéutica en estos casos.

No obstante, frecuentemente el paciente debe esperar más tiempo del conveniente por la aparición de un órgano, y en este intervalo el tumor puede progresar e impedir el procedimiento. En estos casos adquiere especial relevancia la realización de:

- a) Realizar hemograma, leucograma y coagulograma, previo a la quimioembolización del tumor y repetir los estudios al día siguiente del procedimiento para evaluar una posible citopenia secundaria al uso del citostático.
- b) Quimioembolización transarterial del tumor.

Utilizar: doxorubicina (Bb. de 50 mg), dosis: 60-75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Esta dosis se repite cuantas veces sea necesario (cada 3-6 meses según sea la captación de lipiodol

por parte del CHC en las TAC de control realizadas) hasta el trasplante. Después del procedimiento el paciente debe permanecer 24 h en decúbito supino con vendaje compresivo en el sitio de abordaje arterial, con vigilancia de la temperatura y pulsos del miembro inferior. De no ocurrir sangrado, se retira el vendaje a las 24 h y el paciente puede realizar sus actividades habituales.

2. Tumores primarios hepáticos no resecables: se realiza trasplante hepático en los casos con las siguientes variantes histológicas y que no presenten diseminación extrahepática ni ganglionar:

a) Carcinoma fibrolamelar.

b) Hepatoblastoma.

c) Hemangioendotelioma epitelioide.

3. Colangiocarcinoma irresecable: el trasplante en este tumor es controversial, por los malos resultados obtenidos en la mayoría de los grupos.

4. Metástasis de tumores neuroendocrinos: el trasplante debe reservarse para los casos sintomáticos en que el tumor principal esté controlado por la cirugía, no exista enfermedad extrahepática y las metástasis sean sintomáticas y no respondan a otras terapéuticas médicas.

5. Tumores benignos: el trasplante debe valorarse en:

- Tumores tan grandes o múltiples en los que la resección conlleve insuficiencia hepatocelular.

- Adenomatosis hepática múltiple. En situaciones avanzadas se puede desencadenar encefalopatía hepática. Además cada adenoma puede tener riesgo de transformación maligna. La presencia de displasia puede ser considerada una indicación para el trasplante.

### **Enfermedades metabólicas**

1. Enfermedad de Wilson: es una enfermedad congénita, transmitida por herencia autosómica recesiva, caracterizada por el cúmulo de grandes cantidades de cobre en el organismo, especialmente en el hígado y en el cerebro y por un déficit de su excreción. Se manifiesta en la adolescencia, y la enfermedad hepática presenta un espectro que va desde la hepatitis crónica a la cirrosis hepática. Puede debutar excepcionalmente como una insuficiencia hepática aguda grave asociada a hemólisis intravascular. Indicaciones de TH en las siguientes circunstancias:

- a) Insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) como presentación inicial de la enfermedad.
- b) IHAG en pacientes compensados que han abandonado el tratamiento.
- c) Cirrosis hepática descompensada.

2. Déficit de alfa -antitripsina (A AT): la A AT es una glicoproteína plasmática codificada por un gen situado en el cromosoma 14.

Su función fisiológica más importante es la de inhibir la elastasa leucocitaria y otras serinproteasas. Se sintetiza fundamentalmente en los hepatocitos y en menor medida en el



sistema mononuclear fagocítico. La alteración estructural de la A AT causada por el alelo Pi\*Z se asocia a menor capacidad inhibitoria de la elastasa, lo que favorece el desarrollo de enfisema pulmonar y el cúmulo intrahepatocito de la proteína anormal, lo cual causa daño hepático. En el niño esto puede originar hepatitis neonatal y cirrosis juvenil, y en el adulto se asocia a cirrosis y hepatocarcinoma. En los pacientes con cirrosis avanzada (evaluación como en las hepatopatías parenquimatosas) se indica el trasplante hepático, prestando especial atención al desarrollo de hepatocarcinoma y a la posible coexistencia de enfisema. Tras el trasplante, el receptor adquiere el fenotipo del donante y sus niveles plasmáticos de A AT son normales.

3. Hemocromatosis hereditaria (HH): es un trastorno genético del metabolismo del hierro que causa sobrecarga férrica progresiva en las células parenquimatosas del hígado, páncreas, corazón y otros órganos, lo que puede conducir a insuficiencia de estos. Este trastorno se debe diferenciar de los que producen una sobrecarga adquirida o secundaria de hierro. En los pacientes con cirrosis por esta causa se observa un incremento del riesgo de CHC. Se indica trasplante hepático cuando el paciente muestre descompensación de su cirrosis o se descubra la presencia de CHC durante el seguimiento. La mortalidad postrasplante hepático en los pacientes con HH es mayor que en los cirróticos de otras causas debido a que presentan un mayor riesgo de infecciones y disfunción cardiaca perioperatoria secundaria a la miocardiopatía hemocromatósica. Por tanto, se contraindica

el TH en presencia de miocardiopatía, enfermedad microvascular diabética o ateromatosis avanzada.

### **Insuficiencia hepática aguda grave**

La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) muestra un cuadro clínico agudo, de pocas semanas de evolución y sin evidencias de enfermedad hepática previa, en el curso del cual aparecen signos clínicos de encefalopatía hepática y un marcado descenso de la tasa de protrombina. Este síndrome infrecuente, de causas diversas (viral, tóxica, drogas y metabólica), conduce a una grave insuficiencia hepatocelular y elevada mortalidad. En algunos casos no se logra precisar la causa.

- El trasplante hepático urgente ha modificado el pronóstico de esta afección. La supervivencia inmediata de los pacientes con IHAG sometida a TH oscila entre 50-80 %, lo que representa una cifra considerablemente superior a la obtenida con la exclusiva aplicación de las medidas terapéuticas convencionales. La probabilidad de supervivencia a los 6 meses es de 80 % y a los 4 años de alrededor de 70 % en la mayoría de las series publicadas.
- El establecimiento del momento de la indicación del trasplante requiere un elevado grado de precisión, pues aunque la IHAG se asocia a una elevada mortalidad, no todos los pacientes tratados de forma convencional fallecen y una buena parte de estos curan sin secuelas.

### **Criterios pronósticos**

Los criterios pronósticos del King's College de Londres son los más aceptados en la actualidad para decidir si efectuar o no el TH en pacientes con IHAG:

Insuficiencia hepática aguda grave causada por paracetamol

- pH arterial de 7,3.
- Asociación de:
  - TP >100 s
  - Creatinina >300 mmol/L.
  - Encefalopatía grado III o IV.

**Insuficiencia hepática aguda grave no causada por paracetamol**

- TP >100 s
- Al menos 3 de las siguientes cinco variables:
  - TP >50 s.
  - Íctero que precede a encefalopatía en menos de 7 días.
  - Causa: hepatitis No A - No B o drogas.
  - Edad (años): menor que 10 o mayor que 40
  - Bilirrubina >300 mmol/L

Las contraindicaciones del trasplante hepático en la insuficiencia hepática aguda grave son:

- Daño cerebral irreversible.
- Presión intracraneal (PIC) >50 mm Hg.
- Presión de perfusión cerebral: PPC Presión arterial media: PAM: PAM-PIC <40 durante 2 h.
- Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).
- Alcoholismo o drogadicción activa.
- Shock séptico.
- Inestabilidad hemodinámica, con PAS <100 mm Hg.
- Enfermedad cardiovascular grave.
- HIV o ADN VHB positivos.
- Trombosis extensa portal o mesentérica.
- Pancreatitis aguda necrohemorrágica.
- Enfermedad psiquiátrica grave.

## **Retrasplante**

Dada la escasez de órganos y la disminución tan importante en la supervivencia que los retrasplantados presentan a partir del segundo retrasplante, se debe valorar no realizar más de un retrasplante e incluso contraindicarlo en determinadas circunstancias.

Indicaciones de retrasplante:

- Fallo hepático primario (primera semana postrasplante).
- Trombosis arterial precoz o tardía.

- Complicación técnica solucionable con el retrasplante de hígado

(RTH).

- Complicaciones biliares sin otra alternativa terapéutica.
- Rechazo ductopénico con pérdida de conductos biliares, refractario a otra terapia de rescate (FK 506).
- Recidiva de enfermedades colestásicas.

Contraindicaciones del retrasplante:

- Recidiva de VHB y del VHC (en su forma colestásica) sobre el injerto, aunque se asocien otras complicaciones teóricamente solucionables con el retrasplante.
- Existencia de sepsis.
- Daño neurológico (encefalopatía hepática grado III y IV).
- Fallo de dos o más órganos.
- Recidiva tumoral.

### **Inclusión del paciente en espera para trasplante de hígado:**

Se considera que ha llegado el momento del trasplante, si se cumplen las premisas siguientes:

- La función hepática actual pronostica una peor supervivencia con el trasplante que sin este.
- Pacientes con insuficiencia hepática crónica parenquimatosa en fase descompensada, que han tenido alguna o varias de las complicaciones mayores de la cirrosis (hemorragia

digestiva por varices esofágicas, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía).

- Indicación con buen funcionalismo: Child-A + hepatocarcinoma.
- Prurito intratable.
- Ascitis o hidrotórax intratable.
- Encefalopatía crónica

Después de concluir el estudio, según los criterios expresados en los acápite anteriores, y previa discusión colectiva en el servicio de trasplantes, se decide la inclusión del enfermo en lista de espera activa para TH. Para esto el paciente es debidamente informado sobre su enfermedad, las probabilidades de supervivencia y complicaciones de esta, y se le ofrece explicación detallada sobre el TH como posibilidad terapéutica en su caso. Igual información se le brinda al familiar, y se responde a todas las preguntas y dudas que expresen ambos.

Finalizado este paso, se debe contar con el consentimiento informado del paciente y un familiar que actúa como testigo, anexándose a la historia clínica.

A partir de este momento, el paciente se encuentra en lista de espera para TH, lo cual es comunicado a la Oficina Nacional de Coordinación de Trasplantes. Se le entrega al enfermo una constancia de esta inclusión, junto con consejos a seguir mientras espera el trasplante, y las instrucciones pertinentes para la obtención de donantes de plaquetas.

### **Cuidados posoperatorios**

- Después de aproximadamente 5 días en cuidados intensivos, si no se producen

complicaciones y existe estabilidad hemodinámica y respiratoria, se traslada al paciente a la sala del servicio de trasplantes en régimen de aislamiento durante 7 días.

- La estadía del paciente en la sala de trasplantes es de aproximadamente 21 días, en dependencia de si se producen o no complicaciones y las características de estas.

### **Tratamiento médico**

- Cuidados generales: el primer aspecto a considerar en el tratamiento del paciente con TH son los cuidados generales a seguir para evitar las complicaciones infecciosas, el rechazo y otras a las cuales son más susceptibles.

- Inmunosupresión:

- **Ciclosporina A (C y A) Neoral®**: la primera dosis se administra a las primeras 24 h del trasplante. El cálculo inicial será de  $8 \pm 4$  mg/kg/día, dividida en dos dosis (06-18 h), que son administradas en la forma de suspensión (1 mL =100 mg) a través de la sonda nasogástrica. La administración a través de la sonda se mantiene hasta que el paciente muestre tolerancia oral, momento en que se comienza a administrar por vía oral, bien en solución o en cápsulas, a la dosis mencionada que puede incrementarse hasta 10-15 mg/kg/día, intentando lograr los niveles de ciclosporinemia en sangre que se detalla más adelante.
- **Tacrolimus (Prograf®)**: en el postrasplante inmediato se utiliza en los pacientes que presenten signos de toxicidad neurológica a la C y A. La dosis a administrar es de 0,10-0,15 mg/kg/día, dividida en dos dosis, y los niveles deseados serán de 10-20 ng/mL en el primer mes, y a partir de

este de 5-15 ng/mL.

- **Metilprednisolona:** la dosis inicial será de 500 mg a 1 g a

infundir en 250 mL de dextrosa o NaCl 0,9 % al comenzar la fase anhepática.

Posteriormente, se continua como sigue (Cuadro 4):

**Cuadro 4.** Tratamiento de la metilprednisolona

Día	Dosis	Día	Dosis
1	200mg	60	10mg
2	160mg	90	Tratar de retirar los corticoides a
3	120mg		partir de los 3 meses, en
4	80mg		especial en trasplantados
5	40mg		por
6	30mg		cirrosis por VHC
7	20mg		

- **Micofenolato:** las dosis iniciales se deben administrar dentro de las primeras 72 h postrasplante. El micofenolato mofetil (CellCept, cápsulas de 500 mg) en dosis de 1 g dos veces al



día, o micofenolato sódico (Myfortic, cápsulas de 360 mg) en dosis de 720 mg 2 veces al día. Se debe vigilar el recuento leucocitario y de plaquetas durante su administración, así como la aparición de efectos adversos digestivos, esto último especialmente con el uso de CellCept.

#### Profilaxis antibacteriana de las infecciones

Profilaxis antibacteriana perioperatoria: Cefuroxima 750mgs), dosis de 1 bulbo, por vía IV, c/8 h durante 5 días (se inicia desde la inducción anestésica). En los casos con alergia se utiliza la Ciprofloxacina Bbo de 200mgs 2bulbos cada 12 horas por 5 días.

#### Profilaxis antiviral de las infecciones

- Herpes simple: no se realiza profilaxis universal, sino tratamiento precoz de las infecciones establecidas (reactivación de infecciones latentes o primo infección transmitida por el injerto).
- Citomegalovirus: se realiza profilaxis y tratamiento anticipado en los casos siguientes:
  - Receptor IgG (-) y donante (+).
  - Pacientes politransfundidos.
  - Pacientes asintomáticos con alta replicación viral. El esquema es el siguiente.

Ganciclovir: dosis de 5 mg/kg, por vía IV, c/12 h, por 14 días a 3 meses.

Valganciclovir: dosis: 900 mg/día, por VO, durante 100 días. Se reporta mayor biodisponibilidad que ganciclovir, y puede cumplirse el tratamiento de forma ambulatoria. Su costo es más elevado.

- Virus de hepatitis B: la profilaxis en estos casos se realiza mediante la vacunación (ver acápite de manejo del paciente en lista de espera), y observando los criterios de selección del donante según el estado serológico de este y el receptor.

#### Profilaxis antifúngica de las infecciones

- Cándida, Aspergillus: se realiza profilaxis dirigida a los pacientes con elevado riesgo:
  - Receptores con fallo hepático fulminante.
  - Asistencia ventilatoria mayor de 7 días.
  - Estancia prolongada en la UCI.
  - Retrasplante.
  - Relaparatomía.
  - Antibióticos durante más de 14 días.
  - Politransfusión: más de 20 unidades de sangre.
  - Fuga biliar.

El esquema será el siguiente:

- Fluconazol: 100-400 mg/día (durante su uso se debe vigilar los niveles de C y A y la toxicidad neurológica).
  - Anfotericín-B: 1 mg/kg/día durante 5 días.
  - Nistatina: el uso de antifúngicos no absorbibles (nistatina oral) ha mostrado resultados variables, pero se utiliza en la profilaxis de micosis orales y del tubo digestivo superior. La nistatina en suspensión, en dosis de 1 cucharada c/8 h (pre-<sup>34</sup> vio cepillado). Hacer buches y tragar.
- Pneumocystis jiroveci: antes denominado Pneumocystis carinii; actualmente es

considerado un hongo. Se administra profilaxis universal:

- Cotrimoxazol (trimetropin 80 mg + sulfametoxazol 400 mg):

2 tabletas 3 días por semana (lunes, miércoles y viernes)

inmediatamente después del trasplante y durante 4 meses.

- Aspirina (Tb. de 500 mg): en dosis de ¼ de tableta diario a partir de los 15 días si no existe contraindicación, y continuar de manera especial si existe algún factor adicional predisponente a un estado de hipercoagulabilidad o ateromatosis (diabetes, dislipidemia, hiperfibrinogenemia, etc.).

Profilaxis de alteraciones de mucosa gástrica y sangrado digestivo

- Sucralfato: 1 g c/6-8 h, desde que se inicia la vía oral en el posoperatorio inmediato en UCI.
- Omeprazol (Cáp. 20 mg), dosis: 1 tableta c/12 h desde el posoperatorio inmediato y durante 15 días. Si no existe ningún factor adicional, continuar entonces con 1 tableta a las 9:00 p.m. o con ranitidina, 150 mg c/12 h siempre por tres meses.

## Indicadores

Indicadores de estructura	Estándar
<b>Recursos humanos</b>	
% del personal que compone el grupo de trabajo asistencial entrenado en el contenido del protocolo asistencial	35 ≥ 90%
<b>Recursos materiales</b>	

% de los recursos para la aplicación de investigaciones	≥ 70%
% de medicamentos expuestos en el PA	≥ 95%
% de aseguramiento del instrumental y equipos médicos según PA	≥ 90%
<b>Recursos organizativos</b>	
% de planillas para la de recogida de datos	100%
% de base de datos electrónica	100%
<b>Indicadores de procesos</b>	<b>Estándar</b>
% de pacientes TH en el pos en la UCI -5 con estadía ≤ 4 días si no complicaciones	≥ 90%
% de pacientes con TH con seguimiento según lo establece el PA	100%
% de pacientes clasificados propuestos para técnica quirúrgica adecuada por personal mas calificado	100%
<b>Indicadores de resultados</b>	<b>Estándar</b>
% de pacientes con TxH con complicaciones quirúrgicas en el trans operatorio	≤10%
% de pacientes con TxH con supervivencia al año de trasplantado	≥80%
% de pacientes con TxH con supervivencia a los 5 años de trasplantado	≥ 60%
% de pacientes con TxH con supervivencia del injerto al año de trasplantado	≥ 75%
% de pacientes con TxH y mortalidad en los primeros 30 días de trasplantado	≤10%
% de pacientes con complicaciones infecciosas	≤10%

## **BIBLIOGRAFÍA**

Abdo Cuza, A., González Rapado, L. y López, O. (2010) 100 Trasplantes hepáticos en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba. [En línea] Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/trasplante/100-tho.pdf>

Abdo, A., González, L., Fernández, I. y Castellanos, R. (2007) Donantes con criterios ampliados: Repercusión en la función inicial del injerto y la supervivencia del receptor de trasplante hepático. [En línea] Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/trasplante/trasplante\\_hepatico\\_4ta\\_parte.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/trasplante/trasplante_hepatico_4ta_parte.pdf)

Abdo Cuza, A., González Rapado, L. y Suárez López, J. (2006) Utilización de donantes de órganos con diagnóstico de infección bacteriana en un programa de trasplante hepático. [En línea] Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/trasplante/trabalho22007pg08-11pdf> [Acceso 15 Enero 2010].

Bambha K, et al. (2016) Model for End-stage Liver Disease (MELD). <http://www.uptodate.com/home>.

Baker, T. B., Ahya, S., Wang, E., et al. (2009) The newly proposed UNOS guideline criteria for simultaneous liver kidney transplantation are invalid [abstract]. *Am J Transplant*, 9(suppl 2), 349.

Charlton, M. R., Wall, W. J., Ojo, A. O., et al. (2009) Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in the liver transplantation. *Liver Transpl*, 15, S1.

Cotler S. (2016) Living donor liver transplantation. <http://www.uptodate.com/home>.

Eide IA, Halden TA, Hartmann A, et al. (2015) Limitations of hemoglobin A1c for the diagnosis of posttransplant diabetes mellitus.

Feldman M, et al. (2016) Liver transplantation. In: *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders;. <https://www.clinicalkey.com>.

Gebhardt S, Jara M, Malinowski M, et al.(2015) Risk factors of metabolic disorders after liver transplantation: an analysis of data from fasted patients. *Transplantation*; 99: 1243–49. *Transplantation*; 99: 629–35.

Kim, J. Y., Akalin, E., Dikman, S., et al. (2010) The variable pathology of kidney disease after liver transplantation. *Transplantation*, 89, 215.

Lerut, J., Ciccarelli, O., Rogen, F., et al. (2003) Cavo-caval adult liver transplantation and retransplantation without venovenous by-pass and without portocaval shunting: a prospective feasibility study in adult liver transplantation. *Clinical transplantation*, 75, 1740.

Liver transplant. American Liver Foundation.

<http://www.liverfoundation.org/abouttheliver/info/transplant/>. Accessed June 13, 2016.

Liver Kaplan-Meier (2016) Patient survival rates for transplants performed: 1997-2004. Organ Procurement and Transplantation Network.

<https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>.

Meakins, J. L. y Masterson, B. J. (2004) Prevention of postoperative infection.

En: Wilmore, D. W., et al. (eds.) *ACS Surgery: Principles and Practice*. New York, WebMD Inc., p. 17.

Muñoz, P., Burrill, A., Rodríguez, C. y Bouza, E. (2004) Prevención de la infección en el trasplante de órgano sólido. En: Aguado, J. M., Fortún, J., Gavaldá, J., Lumbreras, C. y Pahissa, A. (eds.) *Infecciones en pacientes trasplantados*. 2da edición. Madrid, Elsevier, p.

Muralidharan, V., Imber, C., Leelaudomlipi, S., et al. (2004) Arterial conduits for hepatic artery revascularisation in adult liver transplantation. *Transpl Int*, 17,163-168.

Organ procurement and

transplantationnetwork.(2014)Policy172.Livingdonation.[http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy\\_172.pdf](http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_172.pdf) (accessed May 8,).

Safdar, N., Said, A., Lucey, M. R., et al. (2004) Infected bilomas in liver transplant recipients: clinical features, optimal management, and risk factors for mortality. *CID*, 39, 517-525

Santoyo, J., Suárez, M. A., Fernández-Aguilar, J., et al. (2007) Trombosis venosa portal y trasplante hepático. *Cir Esp*.

Schmitt, T. M., Kumer, S. C., Al-Osaimi, A., et al. (2009) Combined liver-kidney and liver transplantation in patients with renal failure outcomes in the MELD era. *Transpl Int*, 22, 876.

Trasplante Hepático. Criterios de distribución. (2016) [En línea] Disponible



en:[http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/trasplante/  
criteriosdedistribucion1pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/trasplante/criteriosdedistribucion1pdf)

What I need to know about liver transplantation. National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/livertransplant\\_ez/](http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/livertransplant_ez/).

Accessed June 13, 2016.



