



CEU

*Universidad
San Pablo*

Facultad de Medicina

Pasado, presente y futuro del trasplante hepático

Dr. Emilio Vicente López

Profesor Agregado de Patología Quirúrgica
Director del Departamento de Cirugía General
y Digestivo del Hospital Universitario Madrid Sanchinarro
y del Centro Integral Oncológico “Clara Campal”

Festividad de San Lucas
18 de Octubre de 2010

Pasado, presente y futuro del trasplante hepático

Dr. Emilio Vicente López

Profesor Agregado de Patología Quirúrgica
Director del Departamento de Cirugía General
y Digestivo del Hospital Universitario Madrid Sanchinarro
y del Centro Integral Oncológico “Clara Campal”

Festividad de San Lucas
18 de Octubre de 2010

**Facultad de Medicina
Universidad CEU San Pablo**

Pasado, presente y futuro del trasplante hepático

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2010, por Emilio Vicente López
© 2010, por Fundación Universitaria San Pablo CEU

CEU *Ediciones*
Julián Romea 18, 28003 Madrid
www.ceuediciones.es

Depósito legal: M-44362-2010

Excelentísimo Sr. Rector Magnífico de la Universidad CEU San Pablo
Excma. Sra. Decana de la Facultad de Medicina
Excmas. e Ilmas. autoridades académicas
Queridos compañeros de claustro
Estimadas alumnas y alumnos
Señoras y Señores

Hoy es un día muy especial por haberme permitido acercarme en representación del Departamento de Cirugía General a esta insigne Universidad, a mi Universidad, con la finalidad de impartir una clase, una clase especial en un día tan señalado como el día de San Lucas Evangelista. médico insigne y fiel compañero de San Pablo en sus innumerables viajes.

Me doy cuenta de que entro a impartir esta clase en una Universidad que imparte desde hace más de 75 años ciencia y humanismo y que ha contado y cuenta con ilustres profesionales de reconocido prestigio, algunos de ellos me han precedido otros años en este paraninfo en el uso de la palabra en actos de similar característica y condición. Reciban y acepten con benevolencia éste recuerdo que me embarga al entrar en esta sede.

La Universidad CEU San Pablo ha cambiado tanto en su estructura y funcionamiento en los últimos años que muy posiblemente no la reconocerían sus fundadores cuando en el año 1933 iniciaron éste gran proyecto. Sin embargo seguro que se sentirían orgullosos de la permanencia del valor tradicional que marcó: promover la formación integral de la persona en todos los niveles educativos.

En el desarrollo de la clase que voy a impartir sobre el pasado, presente y futuro del TH he querido abandonar intencionadamente la profundización en espec-

tos técnicos concretos debido al poco tiempo para la charla y a la profundidad y densidad del propio tema. Sin embargo me gustaría transmitir, sobre todo a los alumnos presentes, toda la ilusión que nos embarga y nos sigue embargando hablar de un tema que nos ha marcado de forma indeleble a todos los profesionales que hemos tenido el privilegio de desarrollar nuestras actividades en esta fascinante área médica.

Antecedentes históricos de los trasplantes de órganos

Homero definía la quimera como un monstruo imaginario que poseía cabeza de león, diente de cabra y cola de dragón, vomitando llamas, producto fabulado de una especial metamorfosis que simbolizaba muy posiblemente para el más grande de los poetas épicos griegos en el siglo XI antes de Cristo una forma de efectuar de forma burlesca una parodia crítica de la sociedad. Tal vez sea este el primer antecedente poético sobre el trasplante que también nos acerca a la mitología en las formas de Horus dios egipcio o del Minotauro.

Si la mitología está llena de referencias al trasplante, los milagros referidos en la tradición del cristianismo no son menos, como el milagro del reimplante en los Hechos de los Apóstoles cuando San Lucas refiere cómo Jesucristo repone la oreja del centurión seccionada por Pedro o el reimplante de las glándulas mamarias seccionadas a Santa Agueda o el menos conocido de la cabeza de Epistemón.

Sin embargo, el primer ejemplo de un trasplante ha quedado en la tradición en el milagro atribuido a San Cosme y San Damián, quienes se aparecieron al Sacristán de la Iglesia erigida en sus nombres y sustituyeron su pierna derecha enferma por la de un etíope sepultado aquel mismo día. Menos conocida pero no menos atractiva es la historia de la Antigua China, en la que se atribuye el intercambio de corazones entre dos soldados y el reemplazamiento de órganos enfermos por otros sanos procedentes de cadáveres, en el 236 y 208 a. de C. Si bien no es posible leer los textos de estos relatos, constituyen una muestra más del interés casi ancestral por el tratamiento de la enfermedad localizada en un órgano sustituyéndolo por otro, pareciendo esta la única vía ante el desconocimiento de la enfermedad en sí misma y de sus posibilidades terapéuticas.

Es comúnmente admitido, que el hito histórico en el nacimiento del trasplante en humanos, lo marcó el realizado en 1954 por el Dr. Joseph Murray en el

Hospital Peter Bent Brigham en Boston. En aquella ocasión, los gemelos Herrick (Richard y Ronald), fueron donante y receptor. Era el primer trasplante alogénico e isogénico en la Historia de la Humanidad, y aunque en este caso el rechazo no constituyó un problema, marcó las bases del futuro y de la aplicabilidad del alotrasplante. Ello fué seguido de una era de trasplantes renales con donantes cadáver o donantes vivos, en los que el mayor problema, el rechazo, trataba de solventarse mediante procedimientos inespecíficos de inmunosupresión global (drogas antiproliferativas, irradiación corporal total etc...).

Fué a comienzos de los años sesenta, cuando Schwartz y Dameshek descubrieron que la 6 mercaptopurina, un entonces conocido antimetabolito que interfería en la división celular, tenía capacidad inmunosupresora. La utilización de la azatioprina (su derivado imidazólico) en el tratamiento del rechazo en enfermos trasplantados de riñón, ofreció inicialmente resultados esperanzadores. A mitad de la década, el uso combinado de azatioprina y corticoides en los pacientes trasplantados con un injerto de donante cadáver, permitió alcanzar una supervivencia anual del 50%-60%, mientras que ésta se situaba entre el 70%- 80% en el contexto de injertos de donante vivo. Simultáneamente, la eficacia de los corticoides a altas dosis en el tratamiento del rechazo agudo, permitió que el trasplante primario renal, se erigiera finalmente como una opción terapéutica válida. Los grupos de trasplante, proliferaron, a pesar de las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad todavía asociadas al procedimiento. En el año 1963, los únicos programas activos en los Estados Unidos, se encontraban en Boston (Bent Brigham Hospital), en Virginia (Medical College of Virginia) y en Denver (University of Colorado). Un año más tarde, 25 programas ofrecían el trasplante renal como opción terapéutica en el país.

El rechazo agudo corticorresistente, representaba un grave problema, no sólo en el trasplante renal sino también en el llevado a cabo en otros órganos, incluyendo el corazón o el hígado. En 1966, Waksman (Edimburgo) y Najarian (Minesotta), introdujeron en la práctica clínica, el uso de sueros antilinfocíticos con el objeto de tratar el rechazo corticorresistente. Se trataba de mezclas heterogéneas de anticuerpos, producidos al inyectar linfocitos humanos en animales (caballos o conejos). Mediante su aplicación, el rechazo agudo podía verse revertido.

Opelz y Terasaki aportaron a la comunidad científica internacional el resultado de un trabajo de investigación clínica, llevado a cabo en el Registro de Trasplantes Renales de la Universidad de California Los Angeles. En él, mostraron un incremento en la supervivencia de los injertos renales en pacientes

previamente transfundidos con sangre proveniente de múltiples donantes. Una modificación de éste procedimiento, se basaba en el uso de sangre de donantes específicos, propugnado por Salvatierra. Se argumentó, a pesar de la aparente irracionalidad del procedimiento, que la transfusión alteraba el sistema inmunológico del receptor mediante una delección clonal, mediante la formación de anticuerpos anti idiotipo o mediante la inducción de células supresoras.

Antecedentes históricos del trasplante hepático

La historia del trasplante hepático ha estado siempre condicionada por las dificultades técnicas y más fundamentalmente por los retos inmunológicos condicionados por las características del propio procedimiento. Sir Peter Brian Medawar en el discurso de aceptación del Premio Nobel en el año 1960 obtenido por sus investigaciones sobre los injertos de tejidos con la base de los trasplantes de órganos y su descubrimiento de la tolerancia inmunológica adquirida reflejó que “El rechazo, constituye un fenómeno básicamente inmunológico, caracterizado por la especificidad y la memoria...”

Primera etapa: década de los 60-70

La Historia del trasplante hepático es el relato de la perseverancia, de la inquietud, de la inteligencia y del valor humano. Pero es sobre todo, el ejemplo y la generosidad de miles de seres, que entendiendo el sufrimiento de otros, a veces tan lejanos a ellos, han ofrecido sus propios órganos para seguir dando vida.

La historia de este tipo de trasplante se remonta a los principios de la década de los sesenta del pasado siglo. En el año 1962, Thomas Starzl fue contratado como Jefe de Cirugía del Hospital de la Administración de Veteranos en Denver, Colorado, para iniciar y desarrollar un programa de trasplante hepático clínico y para continuar con el desarrollo del trasplante renal en humanos.

En marzo de 1962, a los tres meses de su llegada a Denver, Thomas Starzl realizó el primer trasplante renal en un ser humano que viviría más de 30 años. Posteriormente a los 11 meses realizó el primer intento de trasplante hepático en humanos. El receptor de este primer trasplante hepático total fue Benny Solís, un niño suramericano de 3 años de edad que padecía atresia biliar con

cirrosis secundaria y grave hipertensión portal, habiendo sido intervenido en varias ocasiones para practicar portoenterostomía y, posteriormente, en dos ocasiones por complicaciones.

A pesar de la extraordinaria experiencia adquirida por Thomas Starzl y sus colaboradores en el trasplante hepático, las condiciones del abdomen de Benny eran técnicamente muy difíciles debido a las intervenciones quirúrgicas practicadas y a la intensa hipertensión portal que padecía a consecuencia de la trombosis portal que había desarrollado. La pérdida sanguínea fue muy importante, las dificultades técnicas extraordinarias. Los esfuerzos de Starzl y de sus ayudantes fueron infructuosos, porque Benny falleció sin poderse controlar la hemorragia. Nadie que no sea cirujano puede darse cuenta de lo que supone esta desgracia. El mismo Starzl lo define en su libro "El hombre puzzle" con sus palabras: "Permanecemos todos sentados en taburetes en el quirófano mirando al suelo sin decir nada. Durante mucho tiempo, pero no sería la última vez, volvería luego a vivir muchas veces esta pena en mis sueños y en mi realidad".

Simultáneamente, la Universidad de Harvard y la Universidad de París, publicaron sus desalentadores resultados. Se llevaron a cabo 7 trasplantes en humanos (5 en Denver, uno en París y otro más en Boston). La coagulopatía intraoperatoria y las complicaciones derivadas del uso de fármacos anticoagulantes, el rechazo, la hemorragia digestiva, la sepsis por peritonitis biliar, la neumonitis, la enfermedad tromboembólica pulmonar, los abscesos hepáticos y el fallo hepático condicionaron la elevada mortalidad intra y perioperatoria, por lo que los diversos programas de trasplante clínico, se autoimpusieron una demora en la aplicabilidad del procedimiento hasta obtener más información derivada del trabajo en el laboratorio.

El 12 de abril de 1967 se realizó el debate de mayor importancia sobre dilemas éticos en el fracaso de la medicina, durante la celebración de la cuadragésima octava sesión anual del Colegio Americano de Medicina Interna celebrado en San Francisco, California. Starzl hizo una verdadera apología de la investigación, de la continuación de los estudios y de la labor experimental como el mejor camino para curar a los enfermos hepáticos considerados entonces irrecurables.

En junio de 1967 se realizó el proyecto del trasplante hepático añadiendo a la acción de la azatioprina y de los esteroides, el suero antilinfocitario ya utilizado desde 1966 en el trasplante renal. La primera receptora de esta segunda época, Julia Rodríguez, tenía 19 meses. El estudio de extensión tumoral fue negativo y el

trasplante fue realizado sin complicaciones. Tres meses más tarde tuvo recidiva tumoral en el hígado y en otras zonas de la cavidad abdominal. Las zonas de recidiva tumoral fueron extirpadas casi totalmente a los tres meses y medio, y por siete meses se administró quimioterapia sistémica que fue ineficaz. Después de 400 días de la intervención, Julia falleció. Durante ese período, gracias a la rápida recuperación de los niños, hizo una vida casi normal disfrutando de su familia y sus médicos que eran parte de esa familia.

Un artista sueco realizó un retrato de Julia en el que se la ve bañada por la luz del sol cogiendo flores de largos tallos. Este retrato se mantuvo en el área de trasplantes del Hospital de Colorado durante seis años, y se encuentra ahora al lado de la ventana del dormitorio de Thomas Starzl y de él, éste escribe: “cuando yo muera lo llevaré a Julia porque es la persona que está más cerca de mí. Lo llevaré porque éste cuadro constituye el objeto más querido que poseo”.

Todos estos hechos definen las características de la medicina de los trasplantes, una medicina épica y romántica de la que nos honramos y enorgullecemos todos los que hemos tenido el privilegio de haber participado en su desarrollo en nuestro país.

Es indudable que en este punto, como en otros momentos de la Historia, el avance realizado en el campo del trasplante en humanos, obligó al replanteamiento de ciertos principios éticos, religiosos y legislativos. Los conceptos, casi místicos, de “muerte cerebral” y “donación de órganos”, abandonaron las sombras de lo desconocido y misterioso, para convertirse en realidades de la vida hospitalaria y ser legislativamente codificadas.

Pío XII en la introducción del Congreso Mundial de Trasplantes de Organos celebrado en Londres en el año 1956 definía la muerte como el abandono por el espíritu del cuerpo humano, es decir, el cese de las funciones cerebrales y no como la parada de los movimientos cardíacos que había sido considerada hasta entonces. La Iglesia Católica supuso el punto de partida de las reformas que cristalizarían las conclusiones del llamado Harvard Manual Committee que aparecería dos años más tarde. El apoyo de la sociedad en general a estas conclusiones permitió el desarrollo de los programas de trasplantes de órganos procedentes de cadáver, aprobándose a continuación por la mayor parte de los gobiernos, aunque con la espera necesaria, como fue destacado en la conferencia de ética médica de 1967 en donde se definió que el trasplante de órganos había cambiado la cara de la justicia; 2 años más tarde los límites que definían las caracterís-

ticas y metodología diagnóstica de la muerte cerebral fueron publicados en la Revista de la Asociación Americana de Medicina como resolución del Comité de Harvard.

Segunda etapa: década de los 80

En términos generales, podríamos considerar que los ochenta, han sido la “Década de los Trasplantes”. El riñón, el hígado, el corazón, el pulmón, el intestino, o el páncreas, constituyen tan sólo algunos de los ejemplos de órganos trasplantados con éxito en éste período, fundamentalmente debido a la introducción en la práctica clínica de la ciclosporina en el año 1983. Este inmunosupresor, inhibidor de la formación de IL-2, permitió el desarrollo de los múltiples programas de trasplantes activos hoy en el mundo.

La así llamada triple terapia inmunosupresora (azatioprina, ciclosporina y corticoesteroides), representó la base de los regímenes profilácticos, proporcionando una eficaz depresión del sistema inmune sin incrementar dramáticamente la tasa de complicaciones de origen infeccioso en los enfermos trasplantados. Como consecuencia, la terapia transfusional previa al trasplante, quedó en desuso.

El éxito asociado a la introducción de la ciclosporina en la clínica (supervivencia del injerto al año por encima del 70% en el riñón, el hígado, el corazón), junto con el desarrollo de soluciones de preservación más adecuadas (Universidad de Wisconsin), determinó la completa aceptación del trasplante como opción terapéutica. La consecuencia inmediata, fué el incremento proporcional en la lista de candidatos, el incremento en las indicaciones de trasplante, el retraso en la obtención de un órgano para ser trasplantado, y como consecuencia, el fallecimiento de pacientes en lista de espera. Por este motivo, en el contexto del impetuoso desarrollo de la actividad trasplantadora internacional, se hizo necesaria la creación de organismos encargados de la justa obtención y reparto de los órganos.

El rechazo crónico, continuaba siendo una enfermedad intratable, gravando en un 15% la pérdida de injertos. El rechazo agudo, prevalecía a pesar de la introducción de nuevos fármacos. La terapia corticoidea constituía el tratamiento en el rechazo agudo y en su defecto, los sueros antilinfocítico.

Tercera etapa: década de los 90

Las técnicas de hibridación, hicieron posible que la terapia con anticuerpos monoclonales (OKT3), dirigidos contra los antígenos (CD3) de superficie de los linfocitos T, fuese una realidad creada por el Goldstein e instaurada en la práctica clínica por el Cosimi. El OKT3, sustituyó a las globulina antilinfocíticas en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente, con unas probabilidades de remisión del mismo, del 90%.

Una vez más, la enérgica manipulación del sistema inmunológico (OKT3), condicionó la aparición de nuevos problemas clínicos (como el síndrome de permeabilidad capilar, la aparición de anticuerpos en el receptor frente al OKT3), haciendo difícil su administración en algunos casos. El desarrollo de enfermedades inmunoproliferativas en relación con la severidad de la depresión del sistema inmune (linfomas en relación con el virus de Epstein-Barr), se hizo también evidente.

La década de los noventa, ha venido marcada por la aplicación de nuevas drogas inmunosupresoras, como el tacrolimus y el mofetil micofenolato. También y debido a la creciente carencia de órganos, un renovado interés por el xenotrasplante se ha desarrollado en el círculo científico internacional. El avance realizado en los últimos años en ingeniería genética y biología molecular, han permitido la creación de cerdos transgénicos como potenciales donantes de órganos. El principal obstáculo y signo de preocupación, continúa siendo la transmisión de enfermedades de los animales a los seres humanos (zoonosis), en el contexto del trasplante.

Posibilidades técnicas

Utilización de órganos extraídos de donantes cadáver

Al introducirse al ámbito el trasplante de corazón, hígado, páncreas, intestino, huesos, laringe, etc., la petición de donación cambió completamente hasta la donación determinada y sólo de aquellos órganos que pudieran ser útiles. Sin embargo, el trasplante de hígado, páncreas o corazón, suponía mayores dificultades en la perfusión, extracción y almacenaje, toda vez que son órganos más sensibles a la isquemia. Por este motivo, los requisitos necesarios para ser considerado donante de hígado eran mucho más estrictos y limitados que los considerados para el riñón, aceptándose solamente los donantes con edades inferiores a 45 ó 50 años que hubieran sufrido períodos de hipotensión no superiores a

6 horas y no hubieran recibido dopamina a dosis superiores a los 15 mg/minuto, es. Así mismo, se consideraba factor limitante especialmente si existía alteración de moderada a severa del perfil bioquímico hepático, hipertermia e hipoxia. El cambio de los motivos de exclusión acabados de referir se debe en la actualidad a la administración de otras soluciones de perfusión, enfriamiento y almacenamiento, habiendo cambiado la solución de uropol por la solución de lactobionato de Belzer. Con esta solución la perfusión es más rápida sin necesidad de preenfriamiento, con un tiempo límite de almacenamiento hasta de 20 horas, lo cual teóricamente suponía un agravante en los resultados y la posibilidad de facilitar la programación de la implantación en el receptor.

Con los motivos apuntados en la actualidad, la edad ha dejado de ser un factor limitante en el donante. La experiencia demuestra que receptores han obtenido injertos procedentes de donantes cadavéricos con edad superior a los 80 años con buenos resultados. Los períodos de hipotensión pueden ser superiores siempre que no coincidan con alteraciones graves del intercambio gaseoso. Así mismo, la administración de drogas vasoactivas casi puede duplicarse, aunque sigue constituyendo un factor adicional de elevado riesgo a la administración de adrenalina y/o vasopresina.

La hipertermia está relacionada a veces con el traumatismo craneal y su extensión al sistema nervioso central. El perfil hepático alterado así como la duración de la hospitalización en unidades de cuidados intensivos puede relacionarse con traumatismos musculoesqueléticos, extensas pérdidas en forma de hematoma, roturas fibrilares, etc.

Es necesario conocer las causas por las cuales fue indicada la intervención, descartando la donación de cualquier neoplasia maligna aún en enfermedad localizada en el sistema nervioso central, aparato genital o retroperitoneo. Mayor importancia cobra en la actualidad la existencia comprobada de infección microbiana. La demostración de focos neumónicos y secreciones bronquiales contaminadas no constituirán motivo de exclusión si se trata de gérmenes sensibles a la antibioterapia que se está aplicando.

La importante demanda de injertos hepáticos para trasplante ha obligado a buscar nuevas fórmulas que aumenten la oferta social de esta forma terapéutica; con ello, podríamos reducir la importante cifra de mortalidad de los receptores en lista de espera que no llegan a trasplantarse al no obtener un órgano en el tiempo preciso, es decir, en el limitado tiempo de vida que aún posee el receptor. Varias líneas se realizan en la actualidad.

Utilización de órganos extraídos de donantes cadáver en asistolia

Este procedimiento supone volver al inicio del trasplante hepático, toda vez que antes de aceptarse el concepto de muerte cerebral la única posibilidad era que la ley permitiera la extracción de órganos después de cesar la actividad cardíaca. De esta forma se obtuvieron los órganos que se utilizaron en los primeros 18 trasplantes realizados por Thomas Starzl en 1969. Otros grupos también utilizaron el mismo procedimiento como Roy Calne en 1968. Para ellos el potencial donante era trasladado a la zona especial en la que al cesar el latido cardíaco y con el diagnóstico previo adicional de muerte cerebral, se introducían cánulas en arteria y vena femoral para realizar la perfusión total corporal, procediendo de forma inmediata a la integración hepato-renal y a la final perfusión ex vivo del hígado y de ambos riñones. Sin embargo, los precarios resultados obtenidos hasta entonces se debían sin duda al efecto de la isquemia normotérmica; tal vez el mejor esfuerzo para obtener órganos procedentes de cadáveres fue realizado en Denver.

En la actualidad y gracias a los distintos aportes de los resultados clínicos, también en España se aceptan unos criterios básicos de selección: donantes con edad inferior a los 60 años y tiempo de isquemia normotérmica, isquemia caliente inferior a 7 minutos. Con las consideraciones enumeradas pueden ser incluidos como donantes de órganos extraídos en asistolia, aquellos donantes potenciales con muerte cerebral que sufren parada cardíaca en el período de espera para la extracción de órganos. Enfermos politraumatizados, con infarto del miocardio, que fallecen sin afección previa del sistema nervioso central en las unidades de vigilancia intensiva y enfermos sometidos a intervenciones quirúrgicas por enfermedades cardíacas que no recuperan el latido cardíaco en el momento del acto quirúrgico al intentar finalizar la asistencia cardiopulmonar. Como puede advertirse, no supone un grupo numeroso y, sin embargo, si se inicia la línea de trabajo también en este sentido puede llegar a generarse un volumen de órganos de cierta consideración.

Utilización de injertos reducidos

Esta forma de preparación de injertos constituye un camino recorrido por nosotros desde los primeros años de los noventa al reducir el tiempo de espera en niños y adultos en quienes por sus características antropométricas sea imposible o difícil trasplantar debido a los límites del espacio subfrénico; por este motivo, en

casos semejantes, adoptabamos el criterio de aceptar injertos de mayor tamaño que sean reducidos, adaptando su volumen a las características del paciente.

Un factor de especial interés en este tipo de trasplante y en los que posteriormente se van a citar, es la capacidad de regeneración que el hígado posee de tal forma que el injerto trasplantado aumentará su volumen hasta adquirir los límites anatómicos del continente. Por ello y siempre que el volumen hepático implantado sea el adecuado (1% del peso corporal del paciente) la fase más crítica en este tipo de trasplante, en términos de funcionalidad del injerto, se va a producir en las primeras horas una vez realizado el mismo.

Utilización de un mismo injerto para dos diferentes receptores mediante su bipartición

A finales de la década de los 80, Pichlmayr y Bismuth describieron por primera vez un concepto muy atractivo en el campo del trasplante: La posibilidad de trasplantar a dos receptores hepáticos con un solo injerto de donante cadáver (BH). La partición del hígado, respetando los correspondientes pedículos vasculo-biliares se efectuaba en la cirugía de banco, una vez explantado el hígado con técnicas convencionales, técnica “ex vivo”. En 1996, Rogiers introdujo una importante modificación técnica que llevó asociada una notable mejora en los resultados obtenidos: La realización de la bipartición hepática en el campo quirúrgico con el donante mantenido, técnica “in situ”. El notable número de TH reducidos efectuados en el TH pediátrico suponía la pérdida del lóbulo derecho hepático que inicialmente podría ser implantado a un receptor adulto. Por este motivo, en todas estas primeras descripciones, así como en las posteriores, el objetivo básico de la bipartición hepática (BH) era aliviar la lista de espera de pacientes pediátricos, especialmente en aquellos con un peso menor de 15 Kg. sin reducir las posibilidades de trasplantarse de un paciente adulto. Una importante repercusión en la lista de espera de pacientes pediátricos y adultos se ha producido en numerosos grupos con la incorporación de la BP. El incremento en la capacidad trasplantadora con el mismo número de órganos disponibles ha sido elevado, 28%. La disminución en la lista de espera en niños con un tiempo en la misma superior e inferior a 1 año de niños disminuyó de 192 y 128 días a 30 y 24 días, respectivamente.

El éxito de la BH pasa obligadamente por una adecuada selección del donante. El implante de una menor cantidad de masa hepática precisa de injertos ópti-

mos para no comprometer su función posterior. Deben de reunir las siguientes condiciones: 1) Edad inferior a los 50 años, 2) Compatibilidad sanguínea mayor o menor, 3) Estancia en la Unidad de cuidados intensivos durante un periodo de tiempo inferior a los 3 días o entre 3 y 7 días siempre que hubiese un escaso aporte de drogas vasoactivas y un correcto mantenimiento, 4) Ausencia de parada cardio-respiratoria, 5) Función hepática normal con confirmación ecográfica de un correcto estado del hígado, 6) Ausencia de datos macroscópicos que revelen o hagan sospechar una alteración del hígado y 7) Confirmación histológica intraoperatoria de la ausencia de alteraciones anatomopatológicas que pudiesen comprometer la función del injerto.

La valoración de la masa hepática a implantar representa otro de los factores importantes en la BH. Dos son las formas de establecer la masa hepática requerida para el receptor en este procedimiento: 1) Valorar el tamaño hepático estimado por el volumen del mismo y 2) Determinar la masa hepática estimada por la relación existente entre el peso del hígado y el peso total corporal. Otras fórmulas de determinación a través de pruebas radiológicas de la volumetría del hígado son de una mayor complejidad y de escasa utilidad en la BH. Con respecto a la primera posibilidad resulta orientativa aunque poco concreta. Se basa en el conocimiento del porcentaje de volumen hepático a implantar. El lóbulo derecho e izquierdo del hígado representan al 60-70% y 30-40% del volumen total, respectivamente, representando el sector lateral izquierdo el 15-25% del mismo. Resulta mucho más práctica la segunda determinación. Es sobradamente conocido que la masa hepática corresponde al 2% del peso total corporal expresado en gramos. En pacientes sometidos a resecciones mayores de hígado una masa hepática límite de un 0'5 -0'6% del peso corporal total tiene una reserva funcional suficiente para superar el post-operatorio. En el TH, la agresión a la que es sometido el hígado a través del procedimiento quirúrgico, la protección hipotérmica, los posteriores episodios de rechazo y/o de infección, hace disminuir notablemente el margen de seguridad de su reserva funcional. De tal forma, que en nuestro criterio una masa hepática inferior del 0'8-1% del peso del receptor supone un riesgo elevado para la aparición en el post-operatorio del síndrome denominado "small for size livers" manifestado por la presencia de un fallo primario hepático o de una severa disfunción del injerto que suele ir asociada a un número importante de complicaciones post-operatorias y que ensombrece de una forma dramática el pronóstico del trasplante. Por otra parte, la utilización de injertos de gran volumen en los que se plantee una importante desproporción entre éste y el tamaño de la fosa hepática receptora suele ir asociado a un fenómeno de hiperpresión que en el momento del cierre de la cavidad abdomi-

nal suele ir asociado a la aparición de complicaciones vasculares, especialmente arteriales. Ante el uso de injertos para pacientes pediátricos, representa de gran utilidad la selección del receptor en función de criterios de desproporción de peso donante/receptor que han sido ampliamente utilizadas en las técnicas de reducción hepática. Así, el lóbulo izquierdo o el segmento lateral izquierdo deberían ser utilizados cuando dicha desproporción es de 2 a 6 o de 6 a 12 veces, respectivamente.

La selección del receptor para el implante de un órgano dividido representa otro aspecto de gran importancia para facilitar el éxito de esta compleja técnica. En el trasplante hepático pediátrico, cualquier receptor puede ser candidato a recibir un injerto de estas características. Sin embargo, en pacientes adultos donde van a recibir una menor masa hepática, es imprescindible elegir receptores estables que se encuentren en una buena situación clínica, estadíos UNOS II y III, preferiblemente. La única excepción a esta circunstancia se daría en receptores adultos de bajo peso, 40-50Kg, en donde el volumen hepático correspondiente al lóbulo derecho, se adaptaría excelentemente a las características del receptor. Excepto en casos de extrema necesidad, nuestro criterio es no realizar la BH en situaciones de urgencia con pacientes altamente comprometidos en su situación clínica. De una forma genérica, la BH representa una buena indicación para receptores donde el motivo principal de indicación para el TH es la enfermedad tumoral, independientemente de la existencia de cirrosis.

Las complicaciones derivadas de la BH son similares a las que aparecen en el TH de órgano entero; hemorragia post-operatoria, complicaciones vasculo-biliares y presencia de zonas devascularizadas hepáticas. La hemorragia intra-abdominal está íntimamente relacionada con la superficie de corte del hígado y en ocasiones con la aconsejable anticoagulación que se requiere para garantizar una reconstrucción vascular de vasos de mínimo calibre. La incidencia es sensiblemente menor con la técnica "in situ" y cuando se utiliza el sector lateral izquierdo. Una hemostasia cuidadosa basada en la ligadura individualizada de todos los vasos de la superficie de corte y la aplicación de agentes tópicos hemostáticos son aspectos técnicos imprescindibles para reducir esta complicación quirúrgica. La trombosis arterial es otra grave complicación de imprevisibles consecuencias. Su incidencia es menor con la utilización del lóbulo derecho del hígado y con el procedimiento "in situ". La utilización de una adecuada magnificación del campo para la realización de la anastomosis, el uso de conductos aórticos ante serias dificultades técnicas y medidas terapéuticas de anticoagulación minimizan las alteraciones de la reconstrucción arterial. La trombosis de

la vena porta suele estar asociada a la utilización de segmentos venosos largos y a factores locales del receptor como la hipoplasia de vena porta o la existencia de una trombosis portal previa. Su incidencia es igualmente menor cuando se utiliza el procedimiento “in situ”. La realización de la anastomosis en una zona amplia como es la de la confluencia de la vena mesentérica superior y vena esplénica, el uso de injertos venosos para facilitar el flujo venoso en zonas venosas de buen flujo, el cierre de colaterales porto-sistémicas que roban flujo portal y de nuevo medidas terapéuticas de anticoagulación permiten disminuir la incidencia de esta complicación venosa. La aparición de una trombosis o estenosis de la reconstrucción de venosa que facilita el flujo de retorno del hígado es más elevada con el implante del injerto hepático izquierdo. Suele estar relacionada con el uso de largos injertos venosos que facilitan su torsión. La realización de una anastomosis directa a la vena cava o la técnica de la bipartición de la vena cava inferior descrita previamente facilita el flujo venoso. Las complicaciones biliares son, al igual que en trasplante órgano entero, las más frecuentes de la BH. De cualquier forma, su incidencia es claramente superior en la técnica “ex vivo”. Un estricto conocimiento de la anatomía biliar a través de la realización de una colangiografía, evitar periodos de isquemia caliente, reducir el tiempo de isquemia fría, un meticuloso examen de la superficie de corte para visualizar puntos de bilirragia y finalmente la utilización de la vía biliar extrahepática con el injerto derecho son factores que permiten disminuir esta incidencia. La necrosis del segmento IV representa la última aunque poco frecuente complicación quirúrgica íntimamente relacionada con la BH. La identificación de la vascularización arterial del segmento IV y las alteraciones en el color del hígado durante la transección hepática y/o durante la perfusión del mismo facilita la identificación precoz. El único tratamiento es la segmentectomía o necrosectomía.

El número de injertos que se rechazan tras la BH por motivos técnicos, independientemente de la técnica utilizada, es reducido; 1'1%. La incidencia de fallo primario del injerto y de disfunciones severas del mismo son igualmente muy bajas y equiparables a las obtenidas con el TH con órgano entero; 2% y 4'5%.

La progresiva adquisición de experiencia por los diferentes equipos quirúrgicos que realizamos la BH, superando la normal curva de aprendizaje, la introducción de notables avances en la técnica quirúrgica como la realización del procedimiento “in situ” y una óptima selección de los donantes y receptores, han sido los factores que más han contribuido a mejorar los resultados de la BH. En la actualidad, estos resultados son superponibles al TH de órgano entero.

Utilización de órganos extraídos de donante vivo

El desarrollo del trasplante hepático de donante vivo (THDV) está estrechamente relacionado con la escasez o ausencia de órganos cadavéricos, y sus comienzos están determinados por la mortalidad en lista de espera de receptores infantiles. Esta mortalidad es variable según los lugares y épocas considerados, pero puede suponer un 20-50% de la lista infantil en Europa y Estados Unidos de Norteamérica.

Cuando Silvano Raia realizó el primer THDV el 8 de Diciembre de 1988 en Sao Paulo, calculaba que la probabilidad de que un receptor potencial falleciera en lista de espera en Brasil era de un 50% para adultos y de un 73% para niño. El primer THDV con supervivencia prolongada fue realizado en Brisbane por Russell Strong poco después. El receptor fue un niño japonés y su madre la donante. El reconocimiento de la muerte cerebral por ley es muy reciente en Japón, y a finales de los 80 era prácticamente imposible la utilización de donantes cadavéricos. Aún hoy en día el número de estos es escasísimo para una población de 125 millones de habitantes.

El método de obtención de injertos hepáticos fuera de los cadavéricos que más está creciendo en la actualidad es la utilización de donantes vivos. Ya son más de 5000 casos los que se han realizado en el mundo. Algunos de los primeros casos se realizaron en países con dificultades para la obtención de injertos de cadáver en el momento considerado (Brasil, Turquía...) o en aquellos donde la muerte cerebral no estaba aún reconocida (Japón, China...), pero en la actualidad hay muchos grupos de trasplante que lo están realizando en países europeos y Norteamérica, y muchos de ellos lo efectúan ya de forma rutinaria. Además, desde finales de los 90 se ha generalizado su indicación en receptores adultos, por lo que estamos viviendo ahora un auténtico “boom” en los países occidentales.

Las indicaciones de THDV son las mismas que para trasplante hepático de cadáver. Inicialmente, al ser aplicado principalmente en pacientes pediátricos las indicaciones eran las predominantes en estos pacientes, estando en primer lugar la atresia de vías biliares extrahepáticas. El trasplante de urgencia con donante vivo no estaba contemplado en los programas iniciales. Los buenos resultados obtenidos con esta técnica hicieron, sin embargo, que este planteamiento cambiara con el tiempo, y ahora es una indicación generalizada en los grupos que realizan THDV. De todas maneras, puede faltar tiempo para un estudio en profundidad del posible donante, y puede haber además condicionamientos lega-

les que dificulten la utilización de la técnica. Algunos grupos, han ampliado las indicaciones del mismo para pacientes que de otra manera no se trasplantarían. Ello se aplica sobre todo a pacientes con tumores hepáticos que por su estadi-ficación o por el número o tamaño tumoral no se incluyen en la lista normal de trasplante hepático por la competencia con enfermos de otras etiologías, pero se piensa que pueden obtener una supervivencia aceptable con el procedimiento.

El donante potencial debe de tener plena independencia y libertad para tomar su decisión, asegurando evitar influencias sobre la misma por parte de los fa-miliares más próximos o incluso del propio equipo médico hígado. Recibirá una información exhaustiva, con explicaciones comprensibles sobre la técnica, po-sibles complicaciones y beneficios del procedimiento. Una vez obtenido su con-sentimiento por escrito, se procede al estudio como candidato a donante.

El/la donante debe ser una persona sana, mayor de edad (el límite superior no está claramente establecido, aunque no debe de superar los 55 años de edad). Lógicamente, no debe tener hepatopatía, ni tampoco ninguna otra patología (cardíaca, respiratoria, renal...) que desaconseje cirugía mayor. Tampoco debe presentar ninguna patología que pueda suponer peligro para el receptor (neo-plasia, infección transmisible...). Además debe ser una persona sin alteraciones psiquiátricas ni inadaptación social. Debe haber compatibilidad de grupo san-güíneo, siendo proferible que donante y receptor sean isogrupo. No obstante, también se han referido buenos resultados con grupos incompatibles, con plas-maféresis e inmunoabsorción. El cross-match linfocitario debería ser negativo (aunque su positividad no sea contraindicación en casos extremos), y conviene realizar estudio de HLA de donante y receptor.

Los estudios de imagen deben dar suficiente información sobre el tamaño y morfología del injerto, y también las características de vascularización y la vía biliar del mismo, además de descartarse cualquier proceso patológico. El tama-ño del injerto debe ser suficiente para asegurar una función hepática adecuada en el postoperatorio, y no excesivo como para determinar problemas de espacio.

Los resultados obtenidos con el THDV deben ser un reflejo directo de la ex-periencia de los equipos en cirugía hepática y trasplante hepático. Los grupos que comienzan la aplicación de esta técnica deben haber hecho numerosas y difíciles hepatectomías, y con buenos resultados, antes de iniciar el programa. Además, deben tener una experiencia amplia en trasplante.

Las complicaciones derivadas de cualquier cirugía mayor pueden aparecer en los donantes. Sin embargo, las complicaciones en estos sujetos se ven disminuidas respecto a la hepatectomía en general, por dos aspectos favorables como son el que sean personas sanas y el que sean intervenidas por cirujanos expertos.

La mortalidad del donante es de 0,3%. El hecho de que algunos de los donantes fallecidos por embolismo pulmonar fueran fumadores hace que en algunos centros el tabaquismo sea considerado contraindicación relativa para donar.

Para evitar las complicaciones en el donante es importante que la selección de donantes sea muy rigurosa. Además, aun cuando en ellos no se detecten enfermedades evidentes, los donantes mayores podrían tener más riesgo, y una función hepatocelular y regeneración hepática algo peor que los donantes jóvenes.

No cabe duda de que el riesgo de complicaciones para el donante aumenta con el tamaño del injerto. La extirpación del segmento lateral izquierdo es un procedimiento mucho menos extenso que la del lóbulo izquierdo completo o el lóbulo derecho. La complicación más frecuente es la fístula biliar, que habitualmente puede ser tratada mediante punción percutánea guiada por TAC, y en algunos casos mediante drenaje nasobiliar. No es infrecuente el derrame pleural en la hepatectomía derecha. Otras complicaciones menos frecuentes son infección de herida, neumonía o tromboembolismo pulmonar. A medio plazo la complicación más frecuente es la eventración.

La mayor incidencia de complicaciones en el receptor se centran en las reconstrucciones vasculo-biliares efectuadas. El hecho de que los injertos utilizados sean parciales hace que el tamaño relativo de los vasos sea menor, y por tanto aumenta teóricamente la probabilidad de complicaciones. La introducción de técnicas microvasculares ha hecho que la incidencia reciente de complicaciones arteriales haya descendido notablemente hasta valores inferiores al 5%. Además, un diagnóstico precoz de las complicaciones arteriales puede permitir una revascularización precoz con buenos resultados. Los problemas portales son menos frecuentes. En la fase inicial de este tipo de trasplantes alcanzaron valores del 20%. En la actualidad, el índice de complicaciones venosas global es inferior al 3%. Las complicaciones biliares son frecuentes en el trasplante hepático de donante vivo relacionado. Un 20% de los receptores presentan alguna complicación relacionada con esta reconstrucción, manifestada en forma de fístula o estenosis.

Los resultados iniciales parecían mostrar una menor tasa de rechazo con el trasplante de donante relacionado. Sin embargo no se ha podido constatar con posterioridad el teórico beneficio inmunológico de este tipo de trasplante.

En síntesis, las ventajas y desventajas de la realización de un trasplante hepático de donante vivo para el donante y receptor se pueden definir en:

RECEPTOR

Ventajas:

- Reducción del tiempo de espera para el trasplante, al tratarse de una intervención programada, con lo que la situación del paciente puede no deteriorarse tanto, mejorando por tanto también el resultado.
- Injerto óptimo, sin las alteraciones derivadas del mantenimiento de un donante en muerte cerebral, con un tiempo de is-quemia mínimo. El donante se estudia exhaustivamente, pudiendo descartarse razonablemente posible transmisión de patología.
- Ventajas teóricas desde el punto de vista inmunológico, por similitud genética.

Desventajas:

- La ansiedad que puede producir el saber que un ser querido va a ser intervenido quirúrgicamente para ayudarle.

DONANTE

Desventajas:

- Riesgo asociado a cirugía mayor.

Ventajas:

- De orden psicológico, pues el donante es consciente de hacer lo máximo posible por el receptor, independientemente del resultado final del procedimiento.

El principal problema ético en el trasplante hepático de donante vivo es el hecho de poner en riesgo la vida del donante, que es una persona sana que de otra manera no sería intervenida quirúrgicamente. El trasplante renal de donante

vivo es una técnica establecida y ampliamente difundida. Sin embargo, este tipo de trasplante exige una “mutilación orgánica” de menor riesgo y consecuencias para el donante.

El grupo de la Universidad de Chicago hizo ya un planteamiento ético del programa antes del comienzo de su actividad clínica, y después de adquirir experiencia con el uso de órganos reducidos procedentes de cadáver. Se plantearon tres aspectos fundamentales como son los riesgos y beneficios para receptores y donantes, la selección de receptores y donantes, y la elaboración del consentimiento informado. En aquél momento el planteamiento estaba enfocado a la utilización de donantes vivos para receptores pediátricos, y se consideró que el riesgo-beneficio apoyaba el uso del procedimiento: los resultados con injertos parciales procedentes de cadáver (reducidos o procedentes de split) podían ser equiparables a los obtenidos con injerto total, y además el receptor se beneficiaría de una menor mortalidad en lista de espera por la reducción del tiempo hasta el trasplante. Por otra parte los riesgos para el donante se consideraron aceptables, aun cuando el único beneficio del que podía disfrutar era de orden psicológico.

El planteamiento inicial fue para aplicación únicamente en situación de hepatopatía crónica terminal que no estuviera en situación desesperada ni de trasplante urgente. Ello posibilitaría un estudio y unas decisiones más sosegadas y menos expuestas a la tensión psicológica en el posible donante.

En la actualidad, y dados los buenos resultados de la técnica en situaciones urgentes, la indicación de urgencia está aceptada por muchos de los grupos que llevan a cabo este procedimiento. Se considera que la coacción sobre el donante se ve superada por los beneficios de un trasplante que pueda salvar la vida.

La extensión del trasplante hepático de donante vivo relacionado a receptores adultos ha reabierto el debate ético sobre el procedimiento. Puntos de particular preocupación son la extensión de la resección hepática en el donante, el grado de relación afectiva con el paciente y las propias indicaciones de trasplante si como el número de centros que deberían estar acreditados para este procedimiento.

En nuestro país la incidencia de trasplantados con donantes de donante vivo es muy reducida (251 trasplantes, 1'5% de la totalidad de los trasplantes efectuados). Esta circunstancia es debida al excelente aprovechamiento de los órganos procedentes de cadáver.

Utilización de injertos hepáticos procedentes de otras especies

En el año 1963 Thomas Starzl realizó 7 trasplantes en el humano con injerto procedente de babuino, funcionando de inmediato todos ellos, y manteniéndose los enfermos sin necesidad de hemodiálisis por más de dos meses. Sin embargo, a pesar de la administración de dosis elevadas de azatioprina y prednisona, todos los injertos fueron finalmente rechazados. Desde 1984 hasta 1993 han sido publicados 12 trasplantes renales utilizando riñones de chimpancé con una supervivencia inferior a 9 meses, 1 con riñón de Macaco Rhesus con sólo 10 días de actividad y dos con riñones de babuino que funcionaron 4,5 días y menos de 6 meses. Desde 1964 también se intentó trasplantar el corazón con injertos procedentes de chimpancé o babuino.

El motivo fundamental de utilizar otras especies de animales como donantes se basó en la imposibilidad de utilizar donantes humanos. Dos hechos fundamentales ocurrieron que terminaron con la búsqueda de donantes fuera de la especie humana: la definición de muerte cerebral, publicada en forma precisa en 1968, y la difusión de la hemodiálisis como alternativa de tratamiento en la enfermedad renal terminal.

El 23 de enero de 1964 James Hardy, Jefe del Departamento de Cirugía de la Universidad de Jackson, Mississippi, realizó el primer trasplante a un enfermo de 68 años utilizando el corazón de un chimpancé, y el paciente falleció a las 6 horas debido al pequeño tamaño de las cavidades cardíacas que provocaron insuficiencia cardíaca. Tal vez este fracaso hizo detener el impulso y la realización del equipo del doctor Hardy, ya preparado para realizar la intervención con un homoinjerto, siendo entonces Christian Barnard quien lo realizaría el 2 de diciembre de 1967.

El primer heterotrasplante hepático fue realizado por Thomas Starzl en 1970 en Denver, Colorado, a un enfermo de 21 años, que padecía esclerosis biliar, utilizando como donante a un chimpancé. El órgano funcionó desde el primer momento excretando jugo biliar normal, dando lugar a normalización de los factores de coagulación. El enfermo falleció al vigésimo primer día postoperatorio en estado de sepsis, interpretado como de origen biliar. El estudio posmortem demostró trombosis de la vena porta con múltiples abscesos y en estado de rechazo agudo incontrolable. Los trasplantes hepáticos realizados de 1969 a 1973

utilizando injertos procedentes de chimpancés no llegaron a sobrevivir más de 14 días. Finalmente, entre 1992 y 1993 fueron trasplantados por Starford otros dos enfermos utilizando babuino. Solamente el primer enfermo sobrevivió por espacio de 70 días y el otro 1 mes. Un tercer trasplante fue realizado utilizando un injerto procedente de cerdos en el Hospital St. Anne de los Angeles, California, por Leo Narmakovka, el cual sobrevivió sólo 26 horas.

La indicación de utilizar babuinos se debe a la resistencia de esta especie a desarrollar una hepatitis crónica activa por infección de virus B lo cual haría posible trasplantar a enfermos con DNA positivo, con hepatitis B, que no tienen ninguna indicación de trasplantes debido a la frecuente reinfección viral que afecta al injerto, y al rápido paso a la cirrosis después del trasplante. Por este motivo, el hígado de babuino no sería infectado, considerándose como un reemplazo hepático permanente. Entre los humanos y primates existe gran similitud en el complejo de histocompatibilidad, siendo los grupos sanguíneos semejantes, aunque el grupo 0 es poco frecuente. La mayor diferencia con los primates radica en el peso del animal y, por tanto, en la masa hepática por trasplantar; sin embargo, está claramente demostrado que el hígado aumenta rápidamente su tamaño acomodándose a los límites del continente y de los requerimientos funcionales.

De cualquier forma, hemos de recordar que cuanto mayor es la separación filogenética entre las especies, mayor puede ser la inmunogenicidad de los injertos. Según esta separación se han propuesto los términos de concordante y discordante, y debido al rechazo celular, ésta sería la primera causa de la pérdida del injerto en los trasplantes concordantes; pero, sin embargo, aquel se produce a través de varios días mientras que en los injertos de especies discordantes el rechazo de carácter hiperagudo se produce en muy breve tiempo, minutos y horas, debido a la presencia de anticuerpos formados contra los tejidos del donante.

Hasta el momento se ha demostrado que el chimpancé es potencialmente el mejor donante para el humano como se ha observado en el laboratorio experimental. Sin embargo, constituye una especie en extinción que no procrea. Algunos cambios pueden introducirse mediante la manipulación genética y la clonación. Hemos de recordar que el hígado por sus características inmunológicas es relativamente resistente al rechazo mediado por los anticuerpos preformados específicos; es el órgano con más posibilidades de éxito.

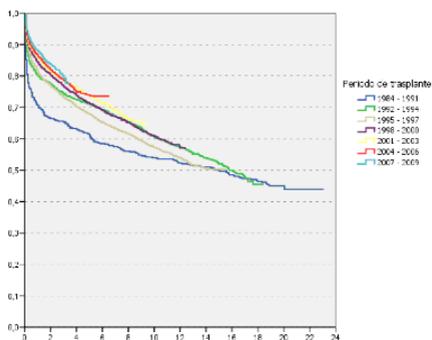
Evolución histórica del trasplante hepático en España y resultados

La primera regulación legal de implante de órganos y tejidos comienza en España con la Promulgación de la Ley del 27/10 /79. Al leer el texto se da cuenta de que constituye una de las leyes más avanzadas, de las establecidas internacionalmente. Hasta tal punto es cierto que al reunirse la Comisión seleccionada por el propio Ministerio con la intención de estudiar las modificaciones necesarias para dar cabida a la posibilidad de utilización de órganos procedentes de donantes vivos, leyendo los referidos textos, también en ellos se establecen las normas y requisitos necesarios para esta modalidad de donación, facilitando de forma extraordinaria el trabajo de la referida Comisión.

Gracias al papel coordinador de la Organización Nacional de Trasplantes y a su especial concepción en consideración a los niveles básicos nacional, regional y local, se pudo conseguir ya en el año de 1993 la formación de 122 equipos de coordinación con 117 médicos y 63 enfermeras que logran llegar a las cifras de donación por millón de habitantes, desde 14,3 donaciones en 1989 hasta 22,6 en 1993 superando en la actualidad las 34 donaciones. Esta cifra es muy superior a la de los países más desarrollados del mundo. De esta forma se pudieron incrementar los trasplantes hepáticos en España desde 14 en 1984 a 495 en 1993 a 790 en 1997, superando en la actualidad los mil trasplantes anuales desde hace cinco años. Hasta el pasado año de 2009 se han realizado en España un total de 17.195 trasplantes, lo cual supone aproximadamente un 17% de todos los trasplante realizados en el continente europeo. A la vista queda evidentemente el papel de la Organización Nacional de Trasplantes y la verdadera sincronización que ha permitido estos cambios.

Según datos del registro español de Trasplante hepático que recoge la casi totalidad de los trasplantes efectuados en nuestro país desde su inicio en el año 1984, la supervivencia mejoró en forma notoria después de 1988. Antes de dicho año fue del 65% a los tres años y para los enfermos intervenidos después de 1988 ascendió a 79'3%. En este último periodo de tiempo, la supervivencia del injerto fue del 72% y en 8% fue necesario practicar retrasplante. Todo ello, a pesar de la utilización de órganos de donantes de mayor edad.

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE SEGÚN PERIODO DE REALIZACIÓN DEL TRASPLANTE RETH 1984-2009

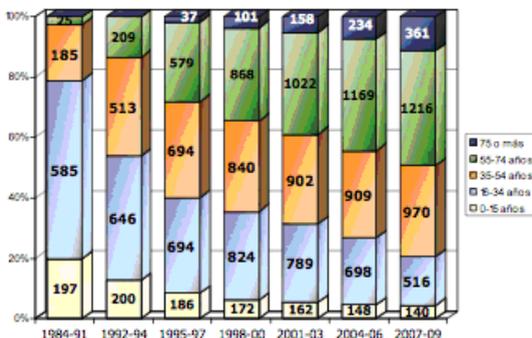


Supervivencia	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años
Trasplantes 1984-1991 (925)	87.5%	81.2%	74%	69.2%	65.3%	57.4%	52.6%	45.7%
Trasplantes 1992-1994 (1421)	91.1%	86.8%	80.3%	73.2%	68.8%	58.1%	49.9%	-
Trasplantes 1995-1997 (1271)	92.7%	89.1%	82.8%	74.9%	69.9%	58.9%	49.7%	-
Trasplantes 1998-2000 (2049)	93.9%	90.4%	85.3%	77.8%	72.3%	61.3%	-	-
Trasplantes 2001-2003 (2804)	93.9%	90.1%	85%	77.6%	72.9%	-	-	-
Trasplantes 2004-2006 (2918)	95.7%	92.3%	87.3%	79.2%	73.3%	-	-	-
Trasplantes 2007-2009 (2758)	96.3%	93.1%	87.3%	79.3%	-	-	-	-

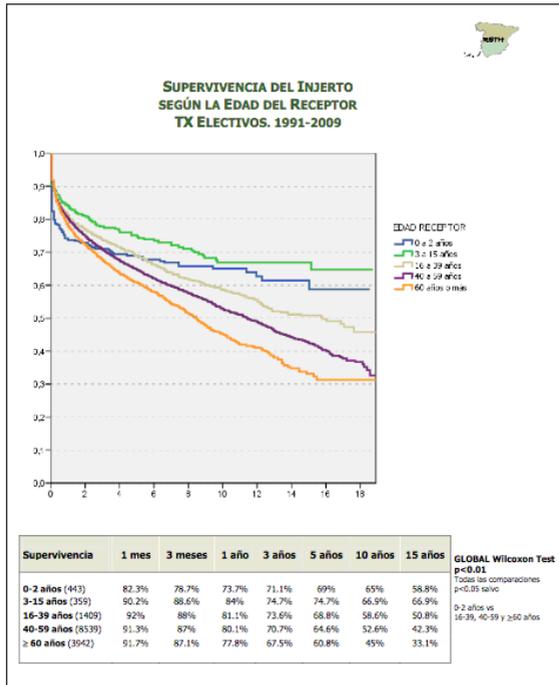
GLOBAL Wilcoxon Test $p < 0.01$

Comparaciones 1998-2000 vs siguientes: $p > 0.05$

EVOLUCIÓN POR FECHA DE TRASPLANTE DE LA EDAD DEL DONANTE 1984-2009



La edad del receptor tiene una relación directa con la supervivencia obtenida. Los peores resultados se ofrecen en receptores con una edad superior a los 60 años.



En lo referente a la causa que motivó el trasplante los mejores resultados se obtienen cuando el motivo del trasplante fue la cirrosis colestásica sin presencia de enfermedad tumoral. La asociación de infección viral y hepatocarcinoma condiciona una menor supervivencia de los enfermos trasplantados aunque esta supervivencia es del 65% a los 5 años de la realización del trasplante. Una buena selección de los pacientes, en termino del número y tamaño de nódulos tumorales facilita obtener esta supervivencia.

Los objetivos finales del trasplante hepático fueron evitar la muerte de los enfermos obteniendo la máxima supervivencia y que se tenga la mayor y mejor calidad de vida posible. Levy y Anderson proponen la siguiente definición del concepto “Calidad de Vida “ ...entendemos una medida compuesta de bienestar físico, mental y social, tal y como la percibe cada individuo y cada grupo, y de felicidad, satisfacción y recompensa. (...) Las medidas pueden referirse a la satisfacción global, así como a sus componentes, incluyendo aspectos como salud,

matrimonio, familia, trabajo, vivienda, situación financiera, oportunidades educativas, autoestima, creatividad, competencia, sentido de pertenencia a ciertas instituciones y confianza en otros.

Diferentes estudios han sido realizados sobre este importante aspecto del trasplante. Sus resultados muestran un incremento importante de la calidad de vida, globalmente considerada, 29,4% antes del trasplante; 87,7% después del trasplante.

Algunos aspectos se deben considerar por separado; por ejemplo, la vida familiar que mejoró en el 89%; actividad sexual reiniciada en el 68,7%; la alimentación con un incremento del apetito del 85%. Sólo unos pocos consiguieron reincorporarse al trabajo; otros por haberse jubilado previamente les fue conferida la invalidez definitiva. En ocasiones complejas el menoscabo de su vida normal fue de 67%; aceptando las consultas periódicas y los estudios de laboratorio y radiológicos, no hubo menoscabo de su actividad en 82,7% de los casos.

De la misma forma, la medicación posoperatoria no afectó los deseos de maternidad de las enfermas más jóvenes. Diferentes enfermas concibieron en el período de medicación inmunosupresora siendo incluso alguna de ella trasplantada en el último mes del embarazo. Todas ellas dieron a luz hijos completamente normales.

El enfermo más antiguo de los trasplantados hepáticos del mundo que continúa con una vida normal desde la intervención ha superado los 25 años desde la intervención efectuada. Muchos de los pacientes trasplantados con prolongada supervivencia han alcanzado una elevada edad y hemos tenido que preocuparnos por su claudicación intermitente, por arteriopatías periféricas o por su enfermedad prostática. Ya se han olvidado del hígado trasplantado y estarían dispuestos a dejarse trasplantar con el deseo de mantenerse siempre jóvenes, como si hubieran encontrado la ansiada y permanente fuente de la vida. Un elevado número de niños trasplantados hace 20 años por nuestro grupo ha alcanzado la mayoría de edad con un normal desarrollo académico y laboral.

Perspectivas futuras del trasplante hepático

El Trasplante hepático se ha convertido en un procedimiento rutinario de la mayoría de centros médicos cualificados nacionales e internacionales. Ha perdido el carácter de “procedimiento mítico” que le acompañaba en la década de los 80 y 90. Técnicamente se ha alcanzado un desarrollo difícil de imaginar para los

que iniciamos esta actividad en el año 1986. Farmacológicamente los avances en la terapia inmunosupresora permiten en la actualidad ofrecer a los pacientes una fórmula mucho más individualizada, específica y segura sin disminuir su eficacia. Estos mismos avances se han obtenido en los fármacos antimicrobianos y antifúngicos utilizados en la profilaxis y tratamiento de la infección oportunista post-trasplante.

Muy posiblemente el futuro del Trasplante Hepático se vea comprometido por el desarrollo y posterior consolidación de la medicina regeneradora y reparadora, medicina que ofrece la posibilidad de desarrollar nuevos métodos para reparar o reemplazar tejidos o células dañadas, con la finalidad de tratar enfermedades crónicas graves y hasta ahora incurables, como la propia cirrosis. Es indudable que esta nueva fórmula va a marcar las pautas terapéuticas de las próximas décadas de muchas enfermedades, especialmente las degenerativas, abriendo nuevas perspectivas terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los seres humanos.

Conclusión

En suma, el trasplante producido una auténtica revolución en el mundo de la Ciencia y la Medicina. Representa una actividad extraordinariamente prolífica, que ha modificado también conductas intelectuales, sociales y morales. El avance ha implicado a todos los sectores de la sociedad, desde los investigadores básicos hasta los jueces y legisladores. No obstante, lo más relevante y espectacular, es constatar que gracias al esfuerzo de todos ellos, el trasplante clínico de órganos, es una realidad cotidiana. Quizá en el presente milenio, cuando las enfermedades orgánicas terminales puedan prevenirse o incluso modificarse genéticamente, la Historia del trasplante y sus protagonistas, constituya una fascinante aberración de finales del siglo XX. Hoy, es la opción de miles de pacientes, que son, en primer y último término, la razón de nuestro esfuerzo.

Emilio Vicente López, es Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza, Doctor en Medicina por la Universidad de Lejona (Bilbao) y Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo por la misma Universidad. Ha sido Profesor Asociado de Cirugía de la Universidad de Alcalá de Henares (1988-2005). En la actualidad es Profesor Agregado de Cirugía de la Universidad CEU San Pablo y Director del Departamento de Cirugía General y Digestiva del Hospital Madrid Norte Sanchinarro y Centro Oncológico Clara Campal. Visiting Professor en 11 Hospitales Universitarios internacionales. Es autor de 214 trabajos científicos publicados en revistas Médicas nacionales y extranjeras así como de 45 capítulos de libros. Es igualmente autor o co-autor de 5 libros y/o monografías de cirugía. Ha dictado 275 conferencias en foros médicos nacionales e internacionales. Ha presentado un total de 579 comunicaciones en diferentes Congresos médicos. Ha recibido 22 premios en diferentes sociedades quirúrgicas, 13 de ellos en foros médicos internacionales. Es miembro activo de 13 sociedades quirúrgicas.