

Retrasplante hepático: experiencia de 6 años del Hospital Pablo Tobón Uribe

Liver retransplantation: 6 years of experience of the Hospital Pablo Tobón Uribe

Óscar Santos, MD,^{1,2} Mauricio Londoño, MD,² Juan Marín, MD,^{1,2} Octavio Muñoz, MD,^{1,2} Álvaro Mena, MD,¹ Carlos Guzmán, MD,¹ Sergio Hoyos, MD, MSc,^{1,2} Juan Carlos Restrepo, MD, MSc, PhD,^{1,2} María Arbeláez, MD,³ Gonzalo Correa, MD^{1,2}.

¹ Unidad de Hepatología y Trasplante hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

² Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Grupo de Epidemiología, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Fecha recibido: 02-09-13
Fecha aceptado: 08-05-14

Resumen

Objetivos: El retrasplante hepático es la única opción terapéutica para el fracaso del injerto hepático, corresponde al 5% a 23% de todos los trasplantes y está relacionado con menor sobrevida, con aumento de las complicaciones y costos. Los objetivos son evaluar la incidencia, describir las complicaciones y la sobrevida de los pacientes de retrasplante hepático de un centro en Colombia.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes retrasplantados en el Hospital Pablo Tobón Uribe entre el 2004 y el 2010.

Resultados: Se realizaron 305 trasplantes ortotópicos de hígado en adultos y niños. El retrasplante hepático se realizó en 21 pacientes adultos (7,7%). La principal indicación fue trombosis de la arteria hepática. La supervivencia de pacientes a 1 año fue de 81%, y a 5 años fue 76%. La supervivencia del injerto hepático fue a 1 y 5 años del 76% y 72%, respectivamente. Se encontraron complicaciones vasculares en 4 pacientes (19%) y complicaciones biliares en el 19%. Se documentaron infecciones en 11 pacientes (52%). La principal causa de muerte fue la disfunción primaria del injerto hepático.

Conclusión: El retrasplante hepático es un procedimiento complejo que requiere gran destreza técnica y la apropiada selección de los pacientes, con resultados, a mediano plazo en el Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín, que son similares a lo reportado en la literatura mundial.

Palabras clave

Trasplante hepático, retrasplante, falla del injerto.

Abstract

Objectives: Liver retransplantation is the only therapeutic option for liver graft failure which occurs in 5% to 23% of all transplants. Graft failure is associated with poorer survival rates and increased complications and costs. The objectives of this study were to assess the incidence of liver retransplantation and describe complications and survival of liver retransplantation patients at a center in Colombia.

Materials and Methods: This was a retrospective descriptive study of patients retransplanted at the Hospital Pablo Tobón Uribe between 2004 and 2010.

Results: Three hundred five adults and children underwent orthotopic liver transplants between 2004 and 2010. Liver retransplantation was performed on 21 adult patients (7.7%). The main indication was thrombosis of the hepatic artery. Patient survival at 1 year was 81%, and at 5 years it was 76%. Liver graft survival was at one year was 76% and at five years was 72%. Vascular complications were found in 4 patients (19%), and biliary complications were found in 4 patients (19%). Infections were documented in 11 patients (52%). The main cause of death was primary liver graft dysfunction.

Conclusion: Liver retransplantation is a complex procedure requiring great technical skill and appropriate patient selection. Medium term results in the Hospital Pablo Tobón Uribe in Medellín are similar to those reported in the literature.

Keywords

Liver transplantation, retransplantation, graft failure.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de hígado se considera, en la actualidad, como el tratamiento de elección para la insuficiencia hepática crónica y la falla hepática aguda (1). El trasplante hepático es la única opción de tratamiento definitivo, cuando hay disfunción crónica del injerto por cualquier causa. Se considera que el 5% a 23% de todos los trasplantes realizados corresponde a trasplantes (2). Datos del *European Liver Transplant Registry* (ELTR) a diciembre de 2010 (3), de 98 098 trasplantes el 10,3% son trasplantes hepáticos. En general, el trasplante está relacionado con menor sobrevida, con mayores complicaciones y costos, cuando es comparado con un primer trasplante (4,5). Hay algunos interrogantes sobre esta intervención por sus resultados, teniendo en cuenta la limitada disponibilidad de órganos cadavéricos y la posibilidad de muerte en lista de espera de candidatos a primer trasplante hepático. Existen numerosos modelos pronósticos en la actualidad, por ejemplo la escala Rosen y el MELD (6-8), los cuales facilitan la identificación de pacientes con pobre pronóstico y, por lo tanto, ayudan a evitar intervenciones fútiles. En Colombia no existe ninguna información con respecto a los resultados en estos pacientes, por lo cual se reporta la experiencia del grupo de trasplante hepático del Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín, Colombia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Todos los datos demográficos, como de morbilidad y de mortalidad fueron obtenidos por la revisión retrospectiva de las historias clínicas y de la base de datos de trasplante hepático, con recolección de los datos de pacientes con trasplante hepático realizados entre el 2004 y el 2010. Para la selección de los pacientes se realizó la evaluación convencional del protocolo establecido para trasplante hepático, además se calculó el puntaje MELD y el de Rosen modificado. La técnica quirúrgica en el centro fue similar a la aplicada en los pacientes de primer trasplante, con técnica de *Piggy-back*, anastomosis terminoterminal de la vena porta y de la arteria hepática, aunque en los pacientes con trombosis de la arteria hepática, colangiopatía isquémica, o cuando el cirujano lo consideraba necesario, se realizó un injerto arterial con arteria ilíaca del donante a la aorta abdominal infrarrenal. La anastomosis biliar convencional para trasplante fue hepaticoyeyunostomía. Todos los pacientes se trasladaron en el posoperatorio a la unidad de cuidado intensivo (UCI), implementándose un protocolo de extubación temprana. Los pacientes de trasplante hepático recibieron una inmunosupresión similar a los pacientes

de primer trasplante hepático (ciclosporina o tacrolimus, azatioprina o micofenolato mofetil y esteroides), aunque en los pacientes con rechazo crónico del injerto hepático o con recurrencia de enfermedades autoinmunes la inmunosupresión de elección fue tacrolimus, micofenolato mofetil y esteroides. En los pacientes que lo toleraron se suspendieron los esteroides durante los 3 a 6 meses posteriores al procedimiento. En caso de rechazo agudo moderado a grave confirmado por biopsia se realizó tratamiento con bolos de metilprednisolona.

El análisis estadístico partió de las descripciones de las diferentes variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes en estudio, entre las que se incluyeron: condiciones pretrasplante, indicación del trasplante, variables intraoperatorias y variables posoperatorias como complicaciones, días en UCI, estancia hospitalaria, sobrevida del injerto y de pacientes. Inicialmente se verificó el tipo de distribución de las variables y se realizó un análisis bivariado usando prueba de χ^2 para variables categóricas y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, para comparar rangos entre grupos independientes. Se realizó un análisis de supervivencia utilizando la curva de Kaplan Meier para los desenlaces de pérdida de injerto y muerte del paciente, a 1 y 5 años, en ambos casos. Este estudio fue aprobado por el comité de ética médica del hospital.

RESULTADOS

Desde febrero de 2004 hasta diciembre de 2010 se realizaron 305 trasplantes ortotópicos de hígado en niños y adultos en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín; en todos ellos con donante cadavérico. El trasplante hepático se realizó en 21 pacientes adultos (7,7%). Todos los trasplantes se realizaron con técnica de *Piggy-back* y anastomosis terminoterminal de la vena porta. Ningún paciente tuvo necesidad de bypass venovenoso. La anastomosis de la arteria hepática fue injertoarterial en el 66% de los pacientes y la anastomosis biliar fue hepaticoyeyunostomía en el 77% de los pacientes.

La edad promedio de los receptores fue de 49 años (26 a 70 años) y en el 76% eran de sexo masculino. El MELD promedio fue 16 y el puntaje Rosen modificado promedio fue 14. El 66% de los pacientes se trasplantaron después de los 30 días del primer trasplante. La indicación del trasplante hepático con otras variables perioperatorias se puede observar en la tabla 1. La principal indicación fue trombosis de la arteria hepática, en todos los casos realizada en los primeros 7 días después del primer trasplante. La recurrencia de la hepatitis C fue la indicación en un paciente.

Tabla 1. Características generales de pacientes de trasplante hepático del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín de 2004 a 2010.

Característica	Total n:21
Masculino	16 (76%)
Femenino	5 (24%)
Edad	49 años (28 a 70 años)
MELD	16 (7 a 34)
Rosen	14 (8 a 20)
Intervalo entre el primer trasplante y el trasplante	Menor 7 días: 4 pacientes Entre 7 a 30 días: 3 pacientes Mayor a 30 días: 14 pacientes
Indicación	
Trombosis arteria hepática	7 (33%)
Colangiopatía isquémica	6 (28%)
Rechazo crónico	5 (24%)
Recurrencia de la enfermedad	2 (10%)
Disfunción primaria	1 (5%)
Edad del donante	33 años (18 a 60)
Tiempo en lista de espera	16 días (1 a 60)
Tiempo de isquemia fría	322 minutos
Tiempo de isquemia caliente	31 minutos
Tiempo de estancia	
UCI	7 días
Hospitalización	17 días

La supervivencia de pacientes fue del 81% a 1 año y del 76% a 5 años (figura 1). La supervivencia del injerto hepático a 1 año fue del 76% y del 72% a 5 años. La principal causa de muerte fue disfunción primaria del injerto hepático en 3 pacientes, en todos ellos en los primeros 7 días del postrasplante. Un paciente murió por choque séptico a los 4 meses y otro paciente por rechazo crónico refractario al tratamiento, con disfunción grave del injerto hepático, a los 2 años.

Se presentó sangrado significativo postoperatorio en el 14% de los pacientes, los que necesitaron reintervención. Otras complicaciones perioperatorias, complicaciones vasculares y biliares están descritas en la tabla 2. Cuatro pacientes presentaron disfunción primaria del injerto hepático, todos eran portadores de injertos arteriales, pero sin documentarse un evento vascular en ninguno de ellos; un paciente mejoró espontáneamente. Se documentó trombosis en la arteria hepática en un paciente, el cual era portador de injerto arterial con una reconstrucción compleja (se necesitó unir 2 injertos de vasos ilíacos), fue temprana y requirió de trasplante hepático.

El 19% de los pacientes presentó complicaciones biliares, en 3 pacientes con estenosis anastomótica de la hepaticoyeyunostomía, que necesitó un tratamiento con derivación biliar interna-externa. Ningún paciente con anastomosis biliar tipo coledococoledocostomía (5 pacientes) tuvo complicación biliar en su seguimiento, aunque 2 de estos

pacientes fallecieron tempranamente por disfunción primaria del injerto.

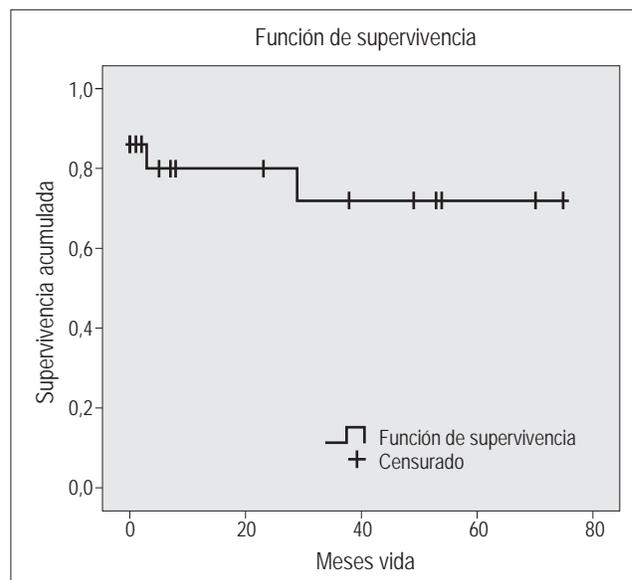


Figura 1. Supervivencia de pacientes de trasplante hepático del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín de 2004 a 2010.

Tabla 2. Complicaciones postrasplante hepático del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín de 2004 a 2010.

Característica	Total n: 21 pacientes
Complicaciones perioperatorias	
Sangrado	3 pacientes (14%)
Síndrome de reperfusión	2 pacientes (10%)
Disfunción primaria del injerto	4 pacientes (19%)
Complicaciones vasculares	4 pacientes (19%)
Arteria hepática	
Trombosis	1
Estenosis	1
Vena porta	
Trombosis	1
Vena hepática y cava	
Estenosis	1
Complicaciones biliares	4 pacientes (19%)
Estenosis anastomótica	3
Estenosis no anastomótica	1
Complicaciones infecciosas	11 pacientes (52%)
Infecciones bacterianas	8
Citomegalovirus	1
Infección por herpes	1
Tuberculosis	1

Las infecciones se documentaron en 11 pacientes (52%), en el 70% de origen bacteriano y en el 75% de los casos originado en la cavidad abdominal. Un paciente que falleció por sepsis de origen abdominal presentó concomitantemente tuberculosis diseminada.

El rechazo agudo se presentó en 6 pacientes (28%), el 80% fue temprano con buena respuesta al tratamiento. El rechazo crónico se documentó en un paciente, el cual fue refractario al tratamiento. La insuficiencia renal crónica se presentó en 5 pacientes (24%) y recurrencia de la enfermedad en 1 paciente (5%).

DISCUSIÓN

El trasplante hepático se ha convertido en una terapia establecida para la falla hepática aguda y la insuficiencia hepática crónica (1). Con el incremento en el número de trasplantes hepáticos también existe una mayor demanda para retrasplante, lo que ha llevado a discusión en la comunidad científica por peores resultados en supervivencia, disponibilidad limitada de órganos y la muerte de pacientes para primer trasplante hepático en lista de espera (4,5).

La incidencia de retrasplante hepático en este estudio fue del 7,7%. En múltiples series se han descrito tasas de retrasplante hepático en 5% al 23% del total de pacientes con trasplante, y específicamente del 10% en los registros oficiales europeos y americanos, así que la incidencia en el presente estudio es similar a lo descrito en el mundo (3,9).

En este estudio, la sobrevida a 5 años de pacientes fue del 76% y de los injertos hepáticos fue del 72%. Recientemente Phitzmann publicó una sobrevida de pacientes a 5 años del 67% (10), Marudanayagam y sus colaboradores describieron sobrevida a 5 años del 57% (11), y Hong y su equipo del 48% (12). Incluso los resultados del presente estudio, en cuanto a sobrevida a 5 años en retrasplante hepático, son comparables con los resultados de los pacientes de primer trasplante hepático (sobrevida a 5 años del 72%, resultados en proceso de publicación) y similares a lo escrito por Thuluvath y sus colaboradores acerca de los resultados de centros americanos a largo plazo (información OPTN/SRTR), donde se describe una sobrevida de pacientes a 5 años del 73,8% (9). Nuestros resultados en sobrevida de pacientes son similares e incluso un poco mejores a lo descrito en retrasplante en otros centros del mundo, pero esta información debe analizarse con mucho cuidado. Cuando se revisan los datos de los estudios originales, se encuentra que la edad del paciente y las indicaciones son similares, pero los pacientes se encuentran con mayor deterioro - MELD promedio entre 22 y 30 (MELD promedio de 16 en nuestra serie), con tiempos de espera prolongados y donantes de mayor edad (10-12). Se consideramos que, precisamente, esa rigurosa selección de pacientes para retrasplante hepático, donde se eligen los pacientes que tienen mayor probabilidad de éxito, es lo que explica, en gran parte los resultados descritos en este estudio.

Elegir si retrasplantar o no a un paciente es una decisión muy difícil para cualquier grupo de trasplante hepático en

el mundo. El ejercicio de asignar pacientes a lista de espera y llevar a trasplante se basa en 2 principios fundamentales que son: la equidad y la justicia, pero también influyen otros principios como: la autonomía, no maleficencia, utilidad y dignidad (13). Los clínicos deben tener en cuenta que existen otros pacientes esperando en lista para primer trasplante, que los recursos económicos son limitados, que estos deben distribuirse en forma equitativa entre todos los pacientes y que debe buscarse obtener el mayor beneficio neto a la sociedad. Hay que evitar la futilidad del procedimiento, estando relativamente clara, en el ámbito internacional, la negativa de ofrecer trasplante hepático a cualquier paciente, donde se haga la predicción de una sobrevida a 5 años inferior al 50% (14). En la actualidad existen varios modelos pronósticos que pueden ayudar en esta predicción, sin que alguno esté mundialmente aceptado. Uno de los más utilizados es la escala Rosen, que es una medida logarítmica de variables como la edad del paciente, la bilirrubina total, la creatinina y el intervalo de tiempo desde el primer trasplante, creada con información de la base de datos de la UNOS (6) y que fue validado y modificado en el 2003 (7). De acuerdo a este, los pacientes se clasifican en bajo riesgo de morir (puntaje menor de 16), riesgo intermedio (puntaje de 16 a 20,5) y alto riesgo de muerte (puntaje >20,5), demostrando una sobrevida mayor del 50% a 5 años, en pacientes de riesgo bajo o intermedio. En cuanto al MELD, está descrito que puntajes mayores de 25 se relacionan con una sobrevida a 1 año y 5 años menor del 60% y 40%, respectivamente, especialmente si la edad del receptor es mayor de 50 años (8). En la presente serie el promedio de la escala Rosen fue de 14 y de MELD fue 16, con una edad promedio de 49 años.

También se ha descrito sobre los resultados de retrasplante hepático de acuerdo al tiempo transcurrido después del primer trasplante. Algunos estudios han encontrado que el riesgo de muerte es mayor después de un retrasplante temprano (primeros 30 días). En la serie de Busuttil y colaboradores (15) que analizaron los datos en más de 3000 trasplantes hepáticos, se encontró que la mayor tasa de muerte en retrasplante se encontraba en el período de tiempo entre los 8 a 30 días después del trasplante primario, con menor posibilidad de fallecer en los pacientes retrasplantados en los primeros 7 días o después de los 30 días. En nuestra serie, la mayoría de pacientes de retrasplante eran tardíos (después del 1 mes).

En cuanto a las causas de retrasplante, estas se dividen en tempranas (primeros 30 días) y tardías (después de los 30 días). En el primer grupo se incluyen la disfunción primaria del injerto y la trombosis de la arteria hepática. En las tardías se incluye la colangiopatía isquémica, el rechazo crónico y la recurrencia de la enfermedad de base. En esta serie, la principal causa de retrasplante fue la trombosis de arteria hepática en el 33% de los pacientes, similar a lo des-

crito recientemente por Marudanayagam y su equipo (11), pero con menor porcentaje de recurrencia de hepatitis C de lo descrito en otras series (2,12). Este último punto es relevante, ya que la recurrencia de hepatitis C está relacionada con 30% de menor sobrevida, comparada con otras causas de trasplante (16). La recidiva agresiva de la hepatitis C en muchos casos se considera una contraindicación para el trasplante (hepatitis colestásica fibrosante), especialmente si los pacientes han sido respondedores nulos a la terapia antiviral. En nuestro medio afortunadamente la infección por hepatitis C no es tan frecuente y corresponde al 12% del total de pacientes trasplantados en este centro.

La principal causa de muerte en este estudio fue la disfunción primaria del injerto hepático con falla orgánica multisistémica de rápida instauración, lo que impidió el trasplante urgente. En otras series del mundo predomina, como causa de muerte, la sepsis temprana (12). El porcentaje de complicaciones infecciosas, vasculares y biliares en nuestro estudio es similar a lo reportado por Pfitzmann y su equipo de investigadores (10), destacando que nuestros pacientes presentaron menores episodios de sangrado grave y reintervención. También se resalta que en los últimos años se ha optado por la anastomosis biliar coledocoledocostomía, la cual hasta ahora no se ha asociado al incremento en el número de complicaciones biliares.

Este estudio tiene varias limitaciones, las principales son el diseño retrospectivo, con lo cual nos limitamos a la descripción de las características y resultados de estos pacientes, además del número reducido de pacientes y el seguimiento a mediano plazo. El grupo de trasplante hepático lleva relativamente poco tiempo, por lo cual no fue viable hacer un análisis por períodos de tiempo. Tampoco fue posible seleccionar un grupo control de los pacientes de primer trasplante hepático para plantear un estudio de casos y controles, porque no había un grupo comparable. Finalmente, se considera que la selección apropiada de los pacientes para trasplante hepático, con herramientas como la escala MELD y la escala Rosen, sumados al perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y los cuidados perioperatorios, son fundamentales para mejorar los resultados a mediano y largo plazo en este particular grupo de pacientes.

En conclusión, el trasplante hepático es un procedimiento complejo asociado con un mayor número de complicaciones y con resultados que son inferiores a los de primer trasplante, en nuestro centro con resultados a mediano plazo que son similares a lo descrito en otros centros del mundo.

REFERENCIAS

1. Murray KF, Carithers RL Jr, AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41(6):1407-32.

2. Lerner S, Markmann J, Jurim O, Busuttil RW. Retransplantation. En: Busuttil RW, Klintmalm GB, Editores. *Transplantation of the liver*. 2.^a edición. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 767-775.
3. European Liver Transplant Registry - ELTR [Internet]. [citado 2 de junio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.eltr.org/spip.php?article192>
4. Doyle HR, Morelli F, McMichael J, Doria C, Aldrighetti L, Starzl TE, et al. Hepatic Retransplantation--an analysis of risk factors associated with outcome. *Transplantation*. 1996;61(10):1499-505.
5. Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, Morrissey M, Farmer DG, Farmer DA, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg*. 1997;226(4):408-418; discussion 418-20.
6. Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology* 1999;29(2):365-70.
7. Rosen HR, Prieto M, Casanovas-Taltavull T, Cuervas-Mons V, Guckelberger O, Muiesan P, et al. Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. *Hepatology* 2003;38(2):460-9.
8. Watt KDS, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2003;9(10):1019-24.
9. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2010;10(4 Pt 2):1003-19.
10. Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2007;13(2):248-57.
11. Marudanayagam R, Shanmugam V, Sandhu B, Gunson BK, Mirza DF, Mayer D, et al. Liver retransplantation in adults: a single-centre, 25-year experience. *HPB*. 2010;12(3):217-24.
12. Hong JC, Kaldas FM, Kositamongkol P, Petrowsky H, Farmer DG, Markovic D, et al. Predictive index for long-term survival after retransplantation of the liver in adult recipients: analysis of a 26-year experience in a single center. *Ann Surg*. 2011;254(3):444-8; discussion 448-9.
13. Biggins SW. Futility and rationing in liver retransplantation: when and how can we say no? *J Hepatology*. 2012;56(6):1404-11.
14. Neuberger J, Gimson A, Davies M, Akyol M, O'Grady J, Burroughs A, et al. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut*. 2008;57(2):252-7.
15. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg*. 2005;241(6):905-916; discussion 916-18.
16. Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD, Wolfe RA, Port FK, Merion RM. Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2005;11(4):434-40.