

NOVEDADES

Experiencia con Trasplante Hepático en Humanos

DOCTORES: JAIME RESTREPO, ALVARO VELASQUEZ, HUMBERTO ARISTIZABAL, FIDEL CANO, JAIRO ACEVEDO, GIOVANNY GARCIA, FRANCISCO GOMEZ, GONZALO CORREA.

Palabras clave: Trasplante, Preservación, Rechazo, Inmunosupresión, Hepatopatías metabólicas congénitas, Atrias biliares, Equipo técnico.

Presentamos los primeros tres casos de trasplante hepático en humanos realizados en Colombia: El primero de ellos se practicó el 14 de agosto de 1979 y murió a los 81 días en un cuadro septicémico secundario a una complicación técnica de la colecistoduodenostomía. El segundo, operado el 27 de febrero de 1983, murió al cuarto día por una arritmia ventricular y un edema pulmonar, pero la autopsia reveló que el hígado se encontraba sano; y el tercer paciente, una mujer de 24 años de edad trasplantada el 11 de septiembre de 1985, se encuentra en buen estado de salud y reintegrada a sus actividades normales, 8 meses después del trasplante.

Desde 1955 cuando Welch publicó su experiencia con la colocación de un hígado auxiliar en perros (1), se abrió al mundo la posibilidad de dar solución a los pacientes con insuficiencia hepática terminal. Esto fue convirtiéndose en realidad cuando Moore (2) en 1959 realizó el primer trasplante ortotópico experimental en animales, y luego, cuando realizó el primer procedimiento en humanos, en 1963 (3).

El avance en las técnicas de preservación con soluciones como la de Ross o la de Collins, el oxígeno hiperbárico y la perfusión intermitente, han permitido conservar durante mayor tiempo los diferentes órganos, mientras se realizan los estudios necesarios o se preparan adecuadamente los receptores (4). El hígado, sin circulación y a 37°C., termina consumiendo la energía almacenada como ATP en unos 15 minutos; lo que sobreviene después es la producción de energía por medios anaeróbicos insuficientes para mantener el metabolismo, lo que desencadena el edema celular y la lisis de los organelos. Después de 30 minutos el daño es irreversible. Si se emplea Hartmann a 4°C. el tiempo de isquemia sin daño en el órgano puede ser de dos horas, con plasma es de 5 horas y con solución de Collins hasta de 24 horas. Sin embargo, se recomienda no esperar más de 9 horas.

Desde el punto de vista inmunológico, el hígado presenta particularidades que lo hacen diferente de otros órganos. Origina una baja respuesta inmune, lo que lo hace más tole-

rable al parecer por desencadenar poca respuesta linfocitaria mixta. Esto permite trasplantar hígados de grupos sanguíneos diferentes con buena sobrevida y sin la aparición de formas hiperagudas de rechazo. Con la administración por ejemplo de extractos de hígado o bazo, previos al trasplante, se han logrado sobrevidas mayores (4).

La técnica quirúrgica en un paciente casi siempre con una severa hipertensión portal, lo que entraña pérdidas considerables de sangre, y el hecho de que es necesario ocluir la circulación portal y venosa durante un lapso importante, hacen que el manejo de los líquidos en el acto operatorio requiera de mucho cuidado y perfecto control. El monitoreo continuo de los líquidos, el empleo del catéter de Swan Ganz para medición de las presiones capilares pulmonares, y recientemente el puente (bypass) fémoro-femoral con oxigenación extracorpórea para evitar la acidosis y la acumulación de metabolitos ácidos y de potasio, así como las derivaciones porto-sistémicas transitorias (5), hacen que estos problemas se resuelvan con mayor facilidad. La autotransfusión también puede ser útil.

Uno de los principales problemas del trasplante hepático desde un comienzo, ha sido las complicaciones biliares (6) tales como las fístulas, las estenosis, los moldes biliares y el espesamiento biliar. Cerca de un 50% de los pacientes en las series de Starzl, Calne o de Pichlmayr, presentaron estas complicaciones. Las fístulas y estenosis tienen que ver con detalles técnicos como la conservación de la circulación adecuada del colédoco, las suturas invertidas con material reabsorbible y las anastomosis amplias. Para evitarlas, Krom del Hospital de Groningen (Holanda) (7), recomienda la anastomosis de la arteria hepática empleando un parche de Carrell sobre la aorta, lo cual disminuye el riesgo de trombosis hepática con necrosis del hígado o de la vía biliar; y el grupo de Pichlmayr en Hannover (Alemania) (8), recomienda preservar el tejido pericoledociano de donante y receptor y prácticamente una anastomosis de colédoco latero-lateral amplia, con ligadura de los extremos, y en un sitio donde no se lesione la red vascular. Con este método han logrado reducir las complicaciones a un 17%. Las derivaciones a yeyuno en Y de Roux, se mantienen sólo para cuando la indicación es una atresia de vías biliares o cuando falla la anastomosis anterior. La interposición vesicular preconizada por Calne, no ha tenido suficiente acogida en otros centros (9).

Los moldes biliares se desarrollan entre los seis meses y los cinco años y se especula si son consecuencia de la descamación completa de un molde epitelial subsecuente a los episo-

Doctores: Jaime Restrepo C., Alvaro Velásquez O., Humberto Aristizabal G., Fidel Cano R., Jairo Acevedo G., Giovanni García M., Francisco Gómez P. y Gonzalo Correa: Grupo de Trasplantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín-Colombia.

dios de rechazo o a la isquemia y el enfriamiento del órgano (10). Su manejo requiere la extracción quirúrgica o la disolución de los mismos, empleando lavados con solución salina heparinizada. Los ácidos quenodeoxicólico y ursodeoxicólico, o de la monoctanoína, no han sido empleados por los autores de mayor experiencia (11). Se recomienda la prevención de los moldes con el lavado de las vías biliares empleando fracción proteica del plasma, combatiendo las infecciones biliares y evitando un tiempo de isquemia prolongado (4).

Los cuatro centros más grandes del mundo: Starzl (EU), Calne (Inglaterra), Pichlmayr (Alemania) y Krom (Holanda) publicaron en 1984 (12) un análisis sobre los primeros 540 trasplantes con una sobrevida global al año del 26%, y a los tres años de 12% (tabla 1). Sin embargo, la sobrevida ha mejorado, pues antes de 1980 era del 22% y ahora es del 42%. Todos están de acuerdo en asignar como factores favorables los aspectos técnicos (13), la introducción de la cyclosporina (14) como inmunosupresor, y la experiencia. A esto también ha contribuido la mejor selección de los casos (15) y de las diferentes indicaciones, así como la realización del procedimiento antes que las condiciones del paciente se deterioren a un punto irrecuperable; por ejemplo, las mejores sobrevidas son hoy para las enfermedades metabólicas congénitas y las atresias de las vías biliares, (tabla 2), y también para los casos en los cuales se ha usado la cyclosporina (16). En la enfermedad maligna, seleccionando los mejores candidatos, las posibilidades también son hoy alentadoras (17).

Para terminar presentaremos nuestros tres primeros pacientes, dos de los cuales constituyen los primeros casos realizados en Latinoamérica.

Tabla 1. TRASPLANTES DE HIGADO

540 CASOS EN 4 CENTROS

STARZL	(E.U.)	296
CALNE	(INGL.)	137
PICHLMAYR	(ALEM.)	81
KROM	(HOL.)	26

HEPATOLOGY 4:95, 1984

Tabla 2. TRASPLANTE DE HIGADO

Enfermedad	Sobrevida	Antes/80	Después/80
Tumores	(139) 12%	12%	32%*
Cirrosis	(235) 28%	21%	40%
Atresias	(90) 28%	15%	64%*
Colangitis E.	(19) 20%	14%	25%
Enf. Metab.	(35) 44%	31%	65%
Budd Chiari	(14) 54%	60%	47%

* 1 año

Tabla 2. Resultados en trasplantes de hígado según las indicaciones. Sobrevida a tres años, a excepción de los tumores y las atresias cuyos datos son a un año. Hepatology 4: 95, 1984.

PRIMER CASO

F.A., Historia clínica No. 877601 del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, Colombia, de 28 años de edad, natural de la población de Cereté en el Departamento de Córdoba, quien consultó por movimientos involuntarios de las extremidades y disartria de ocho años de evolución. En sus antecedentes se encontró un hermano con esquizofrenia y otro que al parecer murió de una hepatitis. Al examen físico se halló un enfermo lúcido, orientado, con adecuado desarrollo mental, disártrico, con risa fija y temblor de las manos. Se sospechó una enfermedad de Wilson (18), la cual se comprobó por la presencia del anillo de Kaiser Fleischer en la córnea, la fibrosis y los depósitos de cobre encontrados en un fragmento de hígado tomado para biopsia (Fig. 1) y los niveles bajos de ceruloplasmina en el plasma (1.3 mcgr.%) . Decidido el trasplante, se hicieron los estudios inmunológicos y las pruebas de histocompatibilidad, los cuales mostraron: Grupo sanguíneo 0+; HLA A9 (w24), B27, CW4 y anticuerpos citotóxicos negativos. El 14 de agosto de 1979, apareció un donante en estado de muerte encefálica con la siguiente clasificación: Grupo 0+; HLA,A2,11; BW35. La técnica empleada fue la descrita para los ortotópicos (Fig. 1A), pero en la derivación biliodigestiva se utilizó una anastomosis de colédoco a vesícula y luego de ésta al duodeno, método descrito por Velásquez

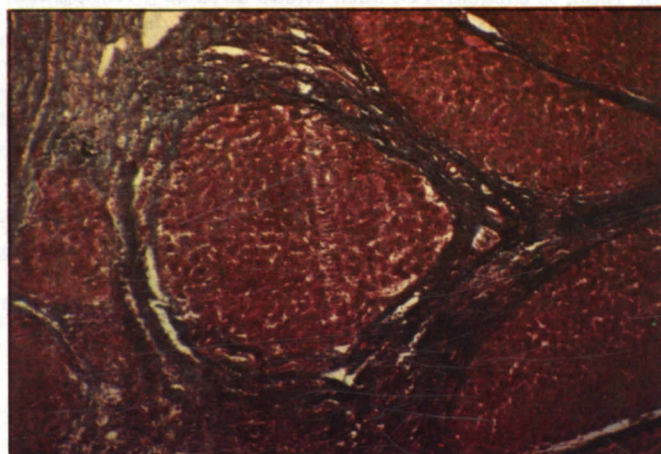


Fig. 1. Hígado cirrótico del primer paciente. Diagnóstico: Enfermedad de Wilson..

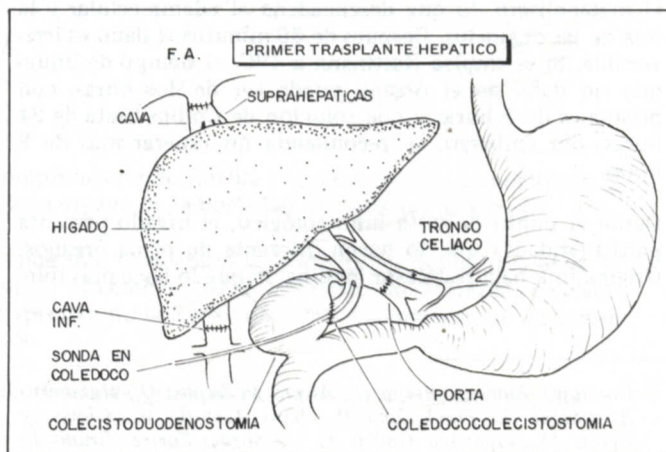


Fig. 1-A. Diagrama de la técnica quirúrgica empleada en el primer paciente.

(19) y luego empleado por Calne en Inglaterra. En lugar de un tubo en T se insertó una sonda No. 12 de polietileno, la cual se sacó por contrapunción del fondo vesicular. El tiempo de isquemia en frío fue de dos horas y el quirúrgico de seis. No hubo complicaciones en la intervención. En el postoperatorio inmediato presentó un edema pulmonar por sobrecarga de líquidos del cual se recuperó; al cuarto día presentó un coma hipoglucémico que cedió a la administración de dextrosa hipertónica. Al séptimo, apareció una fístula biliar; se reintervino y se encontró necrosis del fondo vesicular, la cual se drenó. Como el comportamiento era similar a una fístula duodenal, se practicó a los quince días del trasplante un cerclaje pilórico y una gastroenteroanastomosis. Se inició hiperalimentación yeyunal con dieta elemental, y la fístula cerró por completo 17 días más tarde. De ahí en adelante hasta las seis semanas, la recuperación fue sorprendente: las transaminasas, fosfatasas, bilirrubinas y leucocitos, elevados durante la primera semana, disminu-

yeron y permanecieron normales hasta la sexta. Igual ocurrió con los linfocitos y las rosetas E activas, estables y totales. La ceruloplasmina llegó a subir a 26 mcgr.%, y el paciente se recuperó por completo; comenzaron a ceder la disartria y los movimientos anormales; el hígado funcionó normalmente, como se puede apreciar en la gammagrafía (Figs. 2 y 2A). A la séptima semana, se inició un cuadro de ictericia; se tomó una colangiografía percutánea con la cual se descartó una obstrucción; por lo tanto, se practicó una biopsia la cual fue compatible con un rechazo agudo. Las pruebas serológicas descartaron una hepatitis y los estudios inmunológicos comprobaron el rechazo (Fig. 3). Se inició entonces el tratamiento, elevando las dosis de esteroides e inmunosupresores y esto reactivó la fístula biliar y desencadenó una septicemia por *Klebsiella* y *Pseudomonas* de la cual no se recuperó. La muerte sobrevino a los 81 días. En la autopsia se demostró el rechazo agudo del hígado, la necrosis del fondo vesicular y múltiples abscesos pulmonares.

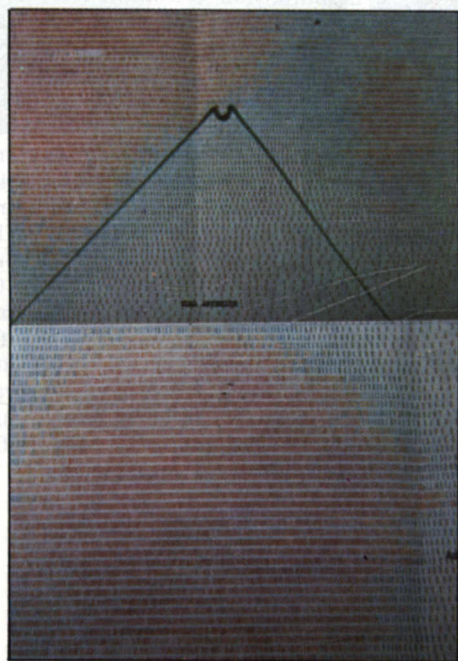


Fig. 2. Gramografía del primer paciente a las seis semanas.

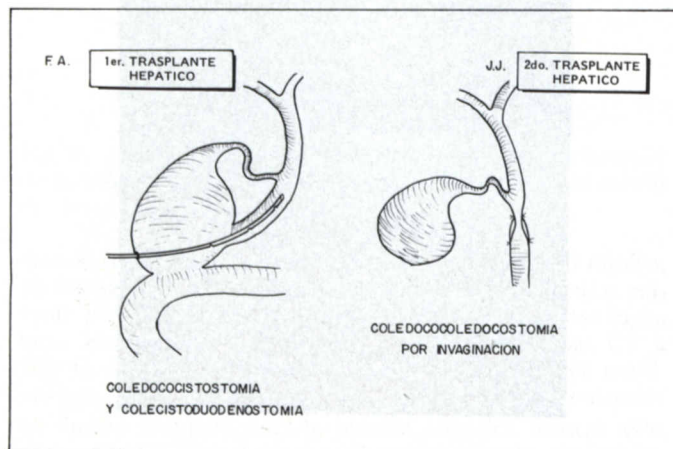


Fig. 2-A. Derivación biliodigestiva en los dos primeros pacientes.

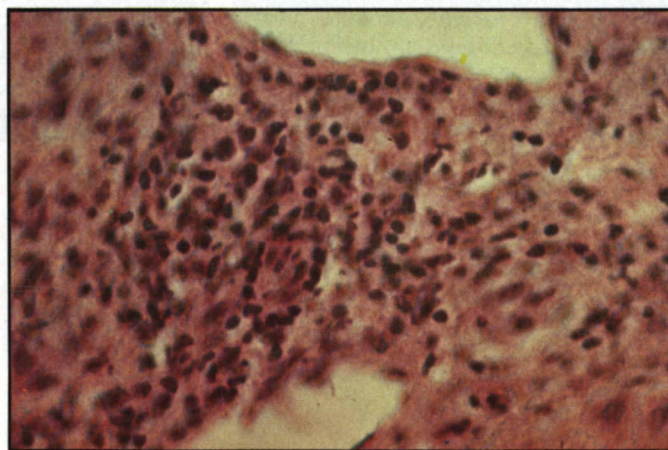


Fig. 3. Microfotografía que muestra la infiltración linfocitaria y monocitaria en el primer episodio de rechazo del paciente F.A., a la séptima semana.

SEGUNDO CASO

J.J., Historia No. 35883 del Hospital Pablo Tobón Uribe, de 50 años, natural de Barrancabermeja y residente en Medellín. Ingresó en noviembre de 1980 por un cuadro de ictericia progresiva y prurito generalizado.

Inicialmente se pensó que fuera una hepatitis crónica activa y como tal se trató. En julio de 1981 se intervino en una de sus crisis y se encontró una fibrosis hepática micronodular; se tomó biopsia donde se demostró una cirrosis biliar primaria. Una colangiografía descartó la presencia de cálculos. El cuadro empeoró, y la enferma presentó astenia, adinamia, fiebre, ascitis, epistaxis y pigmentación y liquenificación de la piel como consecuencia del rascado incontrolable. Los estudios descartaron una hepatitis y mostraron la siguiente clasificación: Grupo sanguíneo 0+; HLA, AW23, B14, CW4; anticuerpos citotóxicos negativos a 4,20 y 37 grados centígrados. El 27 de febrero de 1983 se encontró un donante en estado de muerte encefálica con la siguiente clasificación: Grupo 0+, HLA, A11, W23, B8, CW1, W4. Se practicó un trasplante hepático ortotópico empleando en la anastomosis biliodigestiva una invaginación del colédoco del donante en el del receptor (Fig. 2A). El tiempo de isquemia en frío fue de 35 minutos y el tiempo total de ciru-

gía de seis horas. Durante la intervención se encontró una severa hipertensión portal y hubo necesidad de extirpar el bazo por hemorragia. No hubo otras complicaciones operatorias y la paciente toleró bien la intervención (Fig. 4). En el primer día, el uso de dextrosa hipertónica para prevenir la hipoglicemia, desencadenó, por el contrario, una hiperglicemia de 1.000 mgs^o/o, que se controló con insulina regular. A las doce horas, luego de la aplicación de un analgésico venoso, presentó hipotensión y sus cifras cayeron a 80/60 mm. Un electrocardiograma mostró signos de isquemia aguda del miocardio y extrasístoles ventriculares. Se trató con dopamina y lidocafna y se recuperó. Las bilirrubinas descendieron de 29.5 mgs^o/o a 4,4 mgs^o/o. Al quinto día presentó un edema pulmonar que se trató con diuréticos, digitálicos e incluso con hemodiálisis a través de la arteria femoral derecha. Se recuperó temporalmente, pero a las dos horas presentó una nueva hipotensión con taquicardia y fibrilación ventricular. Muere al sexto día. La autopsia reveló un hígado sano con todas sus anastomosis normales y sin evidencia de rechazo; había signos de bronconeumonía, discreto edema pulmonar, hematoma perivesical de 300 c.c. alrededor de la punción femoral empleada para la diálisis, y en el corazón no se detectó la zona de infarto.



Fig. 4. Hígado reimplantado. Nótase la coloración normal, que indica una adecuada vascularización. (Segundo paciente).

TERCER CASO

C.I., Historia No. 1081215 del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, de 23 años, hospitalizada varias veces por hemorragias del tracto digestivo superior e ictericia. Se le diagnosticaron várices esofágicas secundarias a una hipertensión portal por cirrosis micronodular. Los estudios demostraron que se trataba de una hepatitis crónica, variedad lupoide, para la cual recibió Imurán y corticoesteroides sin mejoría. Algunos estudios realizados fueron: anticuerpos antinucleares, látex y células L.E. negativos; antígenos para hepatitis B, negativos; tiempo de pro-

trombina de 16'' con control de 12'' que no corrige con la administración de vitamina K; proteínas totales de 7,1, albúmina 50,8%, alfa 1 de 3,6%, alfa 2 de 8%, Beta de 9,6% y Gamma de 28%. La paciente había presentado tres encefalopatías metabólicas y se había clasificado como una cirrosis en estadio IV por lo cual se decidió hacerle un trasplante ortotópico. El grupo sanguíneo de la paciente es O positivo.

El 11 de septiembre de 1985 se encontró un donante A+, en estado de muerte encefálica. Se practicó un trasplante ortotópico con un tiempo de isquemia, a 4°C, de una hora, y un tiempo quirúrgico total de 8 horas. La técnica empleada fue similar a los dos casos anteriores, pero la anastomosis biliar fue una coledocostomía con colecistectomía. Se administraron 4.500 cc. de sangre y 18 litros de líquidos. No hubo complicaciones operatorias.

La paciente se trató con metilprednisolona, 500 mgs. antes del trasplante, luego una dosis diaria de 500 mgs. por dos días más, y después, con celestone venoso. Se usó también cyclosporina A, 15 mgs. x Kg. IV. diario, tagamet, mefoxitin, furosemida y micostatin. Los niveles iniciales de cyclosporina en el suero fueron de 2.351 nanogramos por ml. Al segundo día las transaminasas GO aumentaron a 245 U. y las GP a 520 U. y la bilirrubina total, que estaba en 1,9 mgs^o/o, subió a 7,2 mgs^o/o. A los 8 días comenzó a aumentar la ictericia, el drenaje biliar por el tubo en T disminuyó y el color de la bilis se hizo claro. Las bilirrubinas totales subieron a 21,3 mgs^o/o con directa de 13,2; el tiempo de protrombina subió de un valor 12'' encontrando al segundo día, a 16''; las fosfatasa pasaron de 210 a 293 U/L. Se le practicó una colangiografía por tubo en T que mostró unas vías biliares intrahepáticas adelgazadas (Fig. 5), pero con buen paso al duodeno; una cavografía descartó complicaciones venosas (Figs. 6 y 7) y una gamagrafía fue normal (Fig. 8). Se interpretó como un rechazo agudo y se trató con tres dosis de metilprednisolona de 500 mgs.



Fig. 5. Vías biliares "en chamizo" de la tercera paciente. Episodio de rechazo.

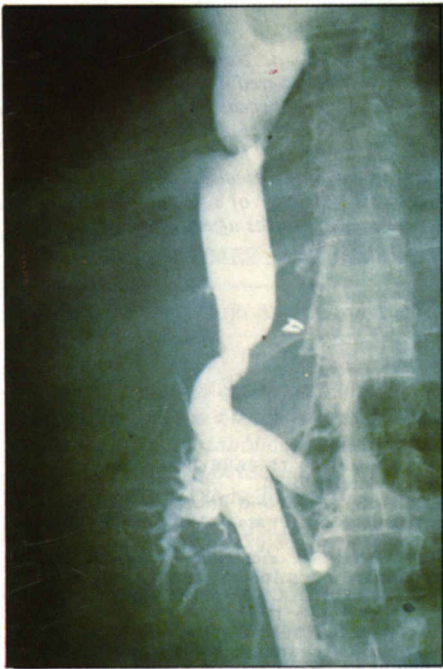


Fig. 6. Cavografía normal. Nótese la cintura de las anastomosis.

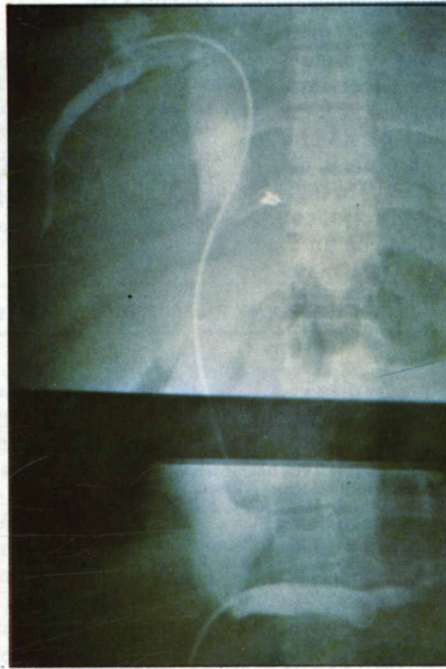


Fig. 7. Venografía de suprahepáticas.

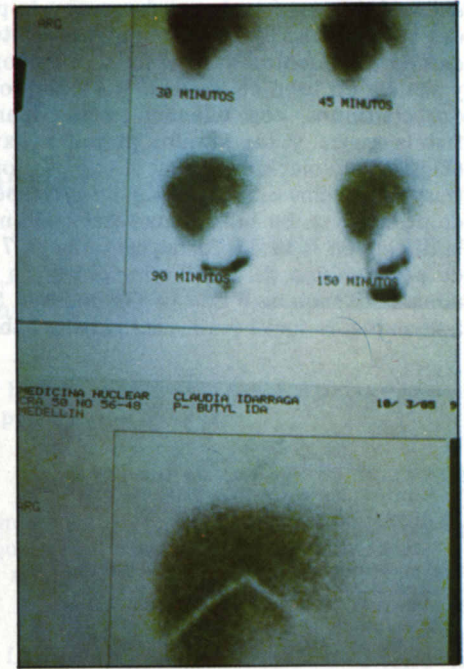


Fig. 8. Gamagrafía normal a los diez días.

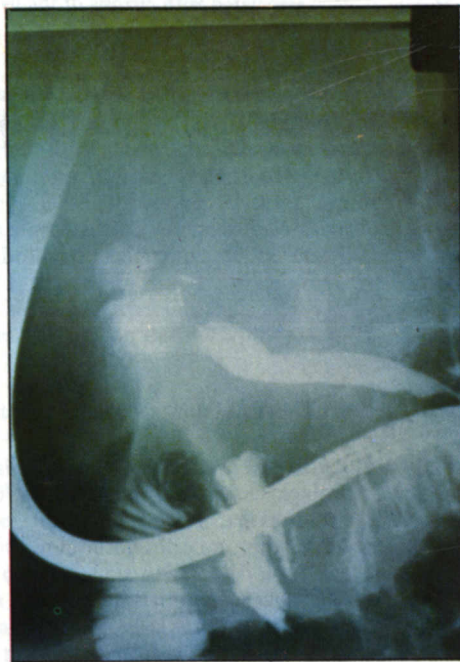


Fig. 9. Colangiografía endoscópica retrógrada. Dilatación de las vías biliares, y moldes que impiden el paso del medio de contraste.

diarios. Las bilirrubinas totales descendieron a 10 mg $\%$, las transaminasas GO a 25 U. y las GP a 68 U. Diez días más tarde presentó otro cuadro en el cual aumentaron las fosfatasas alcalinas hasta 1.375 U. y las transaminasas GP a 240 U. por lo cual se le dieron otros tres bolos de metilprednisolona de 500 mg. c/u. La paciente entró entonces en franca recuperación, la biopsia hepática mostró sólo algún grado de colestasis, las bilirrubinas totales descendieron a 0,9 mg $\%$ con directas de 0,3. Las transaminasas GO a 10 U. y las GP a 22 U.; se retiró el tubo en T a los 12 días

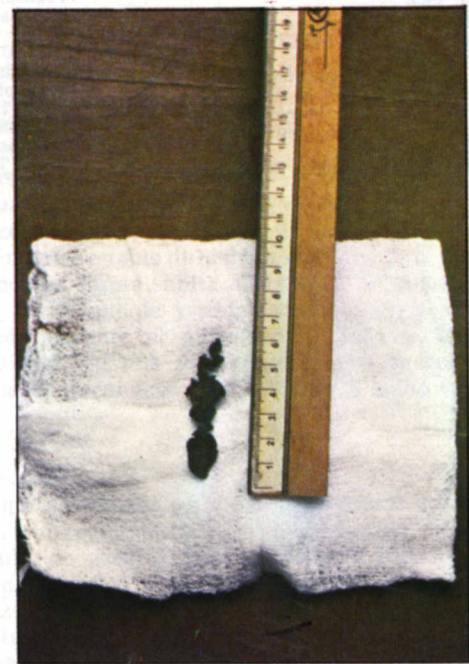


Fig. 10. Moldes biliares extraídos por cirugía.

y se dio de alta a los 33 días. A los cuatro meses, presentó un episodio de colangitis del cual se recupera con tratamiento. Se toma nueva biopsia hepática la que es informada como normal, pero hace un hematoma en el sitio de la punción y se infecta con *E. coli*. Se drena un absceso y se dan metronidazol, keflin y cloramfenicol.

Como queda con una fístula biliar por el sitio por donde se drenó el absceso se busca la causa de ésta, y por estudios inicialmente ecográficos y luego por una colangiografía

endoscópica retrógrada, se demuestra la presencia de moldes biliares (Fig. 9). Al quinto mes se reinterviene y a través de una coledocotomía se extraen la mayoría de los moldes y se deja un tubo en T. En el postoperatorio se hacen lavados continuos, con solución salina heparinizada (20). La fístula cierra y los lavados permiten extraer los moldes (Fig. 10). Evolucionara bien y al cumplir los ocho meses del trasplante recibe 6.0 mgs. x Kg. de ciclosporina A y 15 mgs. de prednisona. Su bilirrubina total está en 0.7 mgs. %o, con la directa en 0.43; las fosfatasa están en 7,8 U.; tiene un T. de protrombina de 11,8'' con control de 12'' y las transaminasas GO son de 8 U. y las GP de 26 U. Se ha reintegrado a su ambiente social y a sus actividades habituales.

ABSTRACT

The first three cases of orthotopic hepatic transplantation in Colombia are presented. The first was completed on August 14, 1979; the patient died 81 days after surgery because of sepsis due to technical complications in the biliary tract reconstruction. The second case was operated on February 27, 1983, and she died on the fourth postoperative day due to ventricular arrhythmia and pulmonary edema. The third case was that of a young woman 24 years of age; she is doing well eight months after transplantation.

BIBLIOGRAFIA

1. WELCH CS: A note on transplantation of the whole liver in dogs. Transplantation. Bull. 2:54-55, 1955.
2. MOORE FD: On stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. Transplantation Bull. 6:103-107, 1959.
3. STARZL TE and cols.: Homotransplantations of the liver in human. Surg. Gynecol. Obstet. 117:659-676, 1963.
4. CALNE RY: Liver Transplantation. Grune-Stratton New York, 1983.
5. WHEELDON DR: Partial Cardiopulmonary Bypass. "In": Liver Transplantation. Calne R.Y. New York, 1983, pág. 145.
6. Biliary Complication after Liver Transplantation: Surgery 81:212 February 1977.
7. KROM RAF: Choledochocholedochostomy is successful in Orthotopic Liver Transplantation. Transplantation Proceedings Vol. XVI, No. 5: pág. 1,228, October 1984.
8. NEUHAUS P and cols.: Results of Biliary Reconstruction after Liver transplantation. Transplantation Proceedings. Vol. XVI, No. 5: pág. 1,225, October 1984.
9. CALNE RW and cols.: Liver Transplantation. Current Problems in Surgery Vol. 16: No. 1, January 1979.
10. McMASTER P and cols.: The Development of Biliary Sludge following Liver Transplantation. Transplantation Proc. XI: 262, March 1979.
11. VELASCO N and cols.: Treatment of retained common biliduct stones. World J. of Surg. 7:266, March 1983.
12. SCHARSCHMIDT BF: Human Liver Transplantation. Analysis for data on 540 patients from four centers. Hepatology 4: 95 S-101 S, 1984.
13. BISMUTH H, HOUSSIN D: Reduced sized orthotopic Liver graft in hepatic Transplantation in children. Surgery 95:367, March 1984.
14. WONIGUT K, et al.: Special aspects of immunosuppression with cyclosporine in Liver Transplantation. Transplantation Proceedings 15:2586-2591. Supls. 1-2, December 1983.
15. STARZL TE and cols.: Fifteen years of clinical liver transplantation. Gastroenterology. 77:375-388, 1979.
16. CALNE RW and cols.: Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with Cyclosporin A. Lancet 1: 1,183-1,185, 1978.
17. STARZL TE et al.: Report of Colorado P. Hasburgh. Liver transplantation studies. Transplantation Proceedings 15(4): 2,582-2,585 Suppl. 1-2, December 1983.
18. WILSON SAK: Progressive lenticular degeneration, a familiar nervous disease associated with cirrosis of the liver.
19. VELASQUEZ OA, CANO F: Nueva técnica para reconstrucción en trauma de vías biliares. Ant. Med. 26:41, 1976.
20. GARDNER B: Experience with the use of intracholedochal Heparinized saline for the treatment of retained common Duct Stones. Ann. of Surg. 177:240, February 1973.