

TRASPLANTE HEPÁTICO: 50 AÑOS DE PROGRESO^a

DR. MARIO URIBE MATURANA^b

Académico correspondiente

INTRODUCCIÓN

Agradezco a la Academia Chilena y Francesa de Medicina por la posibilidad de tratar el tema de “Trasplante hepático: 50 años de avance.”

Chile es un país que tiene una población de casi 20 millones de habitantes y que tiene una longitud de más de 4.000 km. Nuestro idioma oficial es el español y nuestra moneda es el peso. Tenemos una república democrática con un congreso nacional, un presidente que es don Gabriel Boric y se divide en 16 regiones con 56 provincias y 346 comunas. El 80% de la población es de religión católica. Tenemos un sistema de salud donde el 80% está asegurado por el sector público, un 18% por el sector privado y algunos que son de las fuerzas armadas. El costo de un trasplante hepático oscila entre US\$45.000 y US\$ 65.000.

LEGISLACIÓN NACIONAL SOBRE TRASPLANTES

Tenemos leyes que apoyan el trasplante desde el año 1983, un reglamento sanitario donde ya aparecen conceptos de muerte encefálica y se autoriza la extracción de órganos. Una ley muy importante, de 1995, establece un registro de donantes y receptores y un listado único nacional y que los gastos del donante se imputan al receptor. En el año 2010 se produjo un pequeño cambio donde la imputación de gastos va al sistema de salud del receptor y aparecen los conceptos de confidencialidad del donante. El registro de no donante de 1995 creó problemas con la ley de donación, porque algunos senadores no creían en la muerte cerebral. En el año 2010 al realizarse el registro de no donantes, más de 270.000 personas rechazaron serlo y esto ha ido aumentando. Los países que

^a Conferencia pronunciada en el *webinar* «Tópicos en Hepatología», organizada por la Academia Chilena de Medicina con la Academia Nacional de Medicina de Francia. 17 de junio de 2024.

^b Miembro del Programa Trasplante de Hígado Hospital Luis Calvo Mackenna y Hospital del Salvador. Jefe de Cirugía Hepatobiliar, Hospital del Salvador.

tienen una donación presunta como España y Francia tienen mejores porcentajes de donación que aquellos que tienen consentimiento expreso.

ORGANIZACIONES NACIONALES DE APOYO A LOS TRASPLANTES

Entre estas organizaciones se pueden mencionar las siguientes:

- 1) El Instituto de Salud Pública, un organismo estatal bastante antiguo que maneja la lista de espera.
- 2) La Asociación de Dializados (ASODI) del año 1974, sin fines de lucro, organizada por los pacientes, que sirvió de base para la Corporación Nacional de Trasplante que apoya esta actividad.
- 3) La Coordinadora Nacional de Procuramiento de Trasplantes, un ente ministerial que promueve y vigila la actividad de los trasplantes.
- 4) La Comisión Nacional de Trasplante, un órgano asesor ministerial conformado por representantes de sociedades científicas, de los pacientes y de los centros de trasplante.
- 5) El Comité Asesor de Trasplante, un comité técnico y que instituyó el 27 de septiembre como el día nacional de la donación de órganos. Este comité asesor tiene un representante por cada centro trasplantológico, funciona mensualmente y tiene la misión de manejar la asignación de puntaje ya sea en MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) real, el sistema que ocupamos para priorizar la asignación de órganos como un MELD operacional donde se asignan a distintas patologías un número de puntos cada cierto número de meses, por ejemplo para hepatocarcinoma, el puntaje asignado corresponde al MELD real más dos puntos cada tres meses de lista de espera y maneja y dirige las situaciones especiales para la asignación de órganos.

El Instituto de Salud Pública, que lleva ya muchos años en nuestro país, maneja la lista de espera nacional, observa y vigila que no haya ningún tipo de discriminación en cuanto a la asignación de órganos y es, finalmente, el ente estatal que autoriza la asignación de órganos de acuerdo a la lista que proveen cada uno de los centros. Dichos centros deben reportar entonces al Instituto de Salud Pública su actividad.

Hasta la fecha, se han realizado casi 136.000 trasplantes de hígado en el mundo, con un aumento significativo en estos últimos años. En Chile se han realizado 2.150, lo cual significa que un 6% de los trasplantes hepáticos mundiales son realizados en nuestro país, pero hay que considerar que Chile representa solo el 0,25% de la población mundial.

HISTORIA DEL TRASPLANTE EN LATINOAMÉRICA

El primer trasplante de hígado se realizó en Brasil, en 1969. El segundo país fue Chile, realizado por el Dr. E. Bitrán, ese mismo año, con mortalidad del receptor en el

posoperatorio inmediato. En el año 1985 el doctor Juan Hepp, miembro de la Academia Chilena de Medicina, realizó el primer trasplante exitoso con sobrevida del paciente. Esto mismo podemos observar cómo desde 1969 sin éxito hasta el año 2020 con más de 800 trasplantes.

¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DE TRASPLANTE?

Tenemos indicaciones que son por patología aguda, como la insuficiencia hepática aguda o complicaciones de un trasplante ya realizado. Patologías crónicas que llevan a cirrosis como enfermedades colestásicas, dentro de las cuales, la etiología viral es muy importante, la hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria; dentro de las causas no colestásica están los tumores hepáticos, lo que es un avance en estos últimos años, porque el hepatocarcinoma, el colangiocarcinoma incluso las metástasis de cáncer de colon o tumores neuroendocrinos no se trasplantaban y actualmente sí. Menos frecuentemente son las enfermedades metabólicas y algunas enfermedades veno-oclusiva y el retrasplante con sus indicaciones que son bastante claras, como la falla del injerto o complicaciones de la cirugía.

En niños se mantienen las mismas indicaciones de patologías agudas, pero dentro de la enfermedad colestásica la más importante es la atresia biliar y también un gran número de enfermedades no colestásicas que son poco frecuentes en los niños, pero sí las enfermedades metabólicas, ya que hay un listado que es muy grande y enfermedades que se presentan al nacer, como algunos déficits de metabolismo de distintas sustancias. En tumores, el hepatoblastoma sigue siendo uno de los tumores malignos más frecuentemente trasplantados en niños. Las contraindicaciones han ido cambiando. Los cánceres metastásicos con diseminación extrahepática, son una contraindicación absoluta. También lo son las anomalías anatómicas que sean incompatibles con el trasplante, drogadicción activa, falla cardíaca, daño cerebral en falla hepática fulminante, entre otras. Otras contraindicaciones, que se consideraban absolutas, corresponden en la actualidad a contraindicaciones relativas, como son algunos tumores metastásicos al hígado de origen, colónico y neuroendocrino. Tampoco lo es el alcoholismo, en la medida que cumpla ciertos criterios de abstinencia. ni lo es la obesidad. El HIV se puede controlar con drogas, por lo que dejó de ser también una contraindicación absoluta. Así que esto ha ido variando en el tiempo, lo cual es muy importante.

Las tasas de donación por millón de habitantes actualizadas, es de 47 en España, prácticamente 30 en Francia y en Chile poco menos de 10 donantes por millón de habitantes, pero como nuestro país es pequeño, esto representa 192 donantes solamente, lo cual, por supuesto, es bastante poco. En lista de espera del año 2022 había 178 pacientes. Actualmente, hay más de 250 pacientes en lista de espera. De ellos, tienen el estudio completo y actualizado en el Instituto de Salud Pública, 158, es decir, que podrían ser trasplantados en este momento si hubiera órganos disponibles.

El número de trasplantes renales, es el más importante, tanto de donante cadáver como vivo. El hígado es el segundo con donación cadáver, la gran mayoría son con donante cadavérico y algunos pocos donantes vivos. La tasa de trasplante hepático por año en nuestro países de 8,8 por millón de habitantes y existe un incremento importante de la donación en vivo en los últimos años, especialmente, estos últimos cinco años, tanto para pacientes adultos como pediátricos. El hígado se trasplanta en forma combinada con otros órganos y dentro de ellos el más importante es el riñón y con algunos escasos trasplantes de hígado/corazón e hígado/pulmón. La inmensa mayoría de los receptores pertenecen a la Región Metropolitana, es decir, Santiago y el gran Santiago con las zonas aledañas, que representan el altísimo porcentaje de los receptores.

¿QUÉ PASA CON LA LISTA DE ESPERA?

En trasplante de hígado en cifras estadísticas del año 2022, de 178 pacientes que esperaban trasplante, 132 fueron trasplantados, lo cual significa que se trasplantó un 74,2% de esos pacientes. Pero hay una mortalidad en la lista que supera el 20%, lo cual es una variable que tenemos que mejorar. Hasta marzo del año 2024, 251 pacientes se encontraban en lista de espera, de los cuales 222 están absolutamente vigentes con los datos actualizados. El estudio etiológico ha ido mejorando en el último tiempo. Había patologías que no eran detectadas susceptibles de trasplante hace 50 años. Esto ha ido mejorando, especialmente con las con los nuevos *kits* virales que permiten hacer mejores diagnósticos. Hay que descartar las contraindicaciones señaladas. Un estudio completo del paciente debe incluir, a lo menos, un estudio infectológico, perfil bioquímico, pruebas de coagulación, pruebas hepáticas, estudios del hígado con *Doppler*, ecografías, con todas las evaluaciones de especialistas que sean necesarias, con un agregado de resonancia con angiorresonancia y resonancia magnética biliar para los donantes vivos. En el caso de falla hepática fulminante se debe contar con las imágenes y las evaluaciones neurológicas pertinentes. En algunos casos, debe agregarse la medición de la presión intracraneal.

¿HAY COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS DEL TRASPLANTE?

Si las hay y no son infrecuentes. La hemorragia, muchas veces incontrolable que hace que los pacientes fallezcan en el intraoperatorio. La embolia aérea es menos frecuente y todas las complicaciones por reperusión que causan un gran daño metabólico en el paciente y en el injerto. Las complicaciones más frecuentes y graves, desde el punto de vista anestésico, son la hipotensión, las alteraciones hemodinámicas, las complicaciones metabólicas e hidroelectrolíticas. En cuanto a las complicaciones posoperatorias

tenemos múltiples complicaciones vasculares como trombosis y estenosis de los vasos arteriales y venosos, especialmente en niños, en quienes representan un porcentaje significativo. En el posoperatorio inmediato el hemoperitoneo es causa frecuente de reoperación y la disfunción primaria del injerto que, afortunadamente, es poco frecuente. Las complicaciones biliares se han definido como el talón de Aquiles del trasplante hepático, que en un algún momento histórico superaron el 30%; actualmente, representan entre un 15 y 20%. Las más frecuentes son las fugas biliares y, en el largo plazo, las estenosis. Además, existen complicaciones inmunológicas, (rechazo agudo o crónico) infecciosas como sepsis, infecciones por citomegalovirus, Epstein Barr, hongos, etc. Dichas complicaciones se pueden presentar hasta en un 45% de los pacientes trasplantados si lo miramos en un período de seis meses. El tratamiento de las estenosis biliares se puede hacer en este momento de forma percutánea y solo algunos pacientes precisan cirugía. En cuanto a algunos reportes de los donantes y trasplantes, se puede observar que siempre el número de donación excede con creces el número de trasplantes hepáticos. Probablemente, en algún tiempo fuimos muy restrictivos; esto ha ido cambiando y estamos aceptando más órganos que en algún momento podrían ser rechazados. Además, hay listas de espera que acogen a estos pacientes que tienen un muy mal pronóstico, que están muy alejados o están en los últimos lugares de la lista. Estos hígados, que en algún momento se llamaron “marginales”, actualmente, se llaman “de criterio expandido”, que es un término más adecuado, los que han ido aumentando y han sido utilizados. Hay casos aislados, en los que se ha efectuado la extracción, pero el órgano no puede ser utilizado, por el deterioro de las condiciones del receptor. En estos casos, se oferta a otro centro.

SOBREVIDA POSTRASPLANTE

La sobrevida al año en adultos es un 75 a 88% en nuestro medio y en niños 80 a 89%. Acá observamos los centros que trasplantaron en este estudio del año 2020. Actualmente, se han sumado dos centros estatales; el Hospital Sótero del Río de Santiago, y el Hospital de Concepción a 500 km de la capital a los ya existentes, Hospital del Salvador para adultos y el Hospital Luis Calvo Mackenna, que es el centro pediátrico por excelencia, que lleva en este momento más de 350 trasplantes. Los hospitales universitarios como los de la Universidad de Chile y de la Universidad Católica, con un gran número de trasplantes. La Universidad Católica es un centro destacado en donante vivo de adulto a adulto y las clínicas privadas como Clínica las Condes, y Clínica Alemana de Santiago, entre otras, iniciaron su programas precozmente en el año 1993 y mantienen un número significativo de trasplantes.

El Fondo Nacional de Salud (FONASA) es una entidad que financia los trasplantes, en cualquiera de los centros en que se realicen, por lo tanto, eso permite mantener vivo a los programas en los centros privados y en los públicos.

CAMBIOS EN LAS INDICACIONES, TÉCNICAS DE TRASPLANTE Y CUIDADOS DEL PACIENTE

Las indicaciones de trasplante en adultos, ha ido cambiando. Hace 20 o 25 años eran virus por hepatitis C, en este momento es la esteatohepatitis no alcohólica, aunque persiste la hepatitis C y alcohólica como indicaciones significativas. En niños sigue siendo la atresia biliar y con un menor porcentaje la patología tumoral como el hepatoblastoma, y las alteraciones metabólicas.

Los cambios más significativos en los últimos años es que ha habido mejoras técnicas importantes tanto en la cirugía como en los cuidados de pacientes críticos. En inmunosupresión, cambiamos la cicloporina, que producía gingivitis e hirsutismo, que hacía que muchas niñas, especialmente, al llegar a la pubertad dejaran de tomarla. Ésta fue reemplazada por el tacrolimus que es mucho mejor tolerado. La timoglobulina, anticuerpos y otras drogas que son muy importantes para rescate o para tratamiento de los rechazos. El MARS, que es una membrana de absorción y equivale a una diálisis hepática, va en retirada. Ha aumentado en forma significativa el donante vivo, realizado en algunos centros la hepatectomía del donante es realizada por laparoscopia o por robótica. La perfusión normo o hipotérmica hepática es otro avance significativo, que se está realizando en nuestro país. En este momento estamos haciendo la donación por laparoscopia para donantes pediátricos en el Hospital Calvo Mackenna. De un total de 110 donantes vivos hemos realizado 67 con técnica abierta y más de 40 vía laparoscópica. Actualmente, estamos haciendo todos donantes vía laparoscópica. Deseo destacar el significativo rol del donante vivo en falla hepática fulminante. Creo que hemos sido pioneros a nivel latinoamericano, incluso mundial, en realizar esta técnica en casos seleccionados. La donación en vivo ha ido aumentando en distintos períodos, años desde el año 1996 al 2003, del 2004 al 2011, del 2011 al 2019, y que se ha incorporado el donante vivo laparoscópico. La ventaja de la cirugía laparoscópica no solo es estética, sino que tiene una recuperación más breve y menos dolor y complicaciones.

La sobrevida en nuestro país en adultos es de 84% al año, 70% a cinco años y 64% a 10 años. En trasplante pediátrico es 88% al año, 73% a cinco años y 68% a 10 años. De 2065 pacientes trasplantados hepáticos, publicados por Instituto de Salud Pública de Chile, el 73,4% está vivo, un 26% han fallecido solo un 0,3% se encuentra sin datos, porque se ha perdido el seguimiento, lo cual habla de la calidad de nuestras estadísticas.

Hay organismos u organizaciones que apoyan el trasplante de distintos ámbitos, dentro de ellos están las sociedades científicas. La Sociedad de Trasplante, desde el año 1981 publica periódicamente distintos tipos de guías de actualizaciones que nos permiten mantenernos al día en estos temas. También la Academia de Medicina ha hecho una propuesta importante publicada en una revista de gran circulación en el país sobre donación y trasplante.; éste es un trabajo realizado por varios miembros de la Academia; doctores, J. Hepp, J.P. Beca, S. Morán, E. Roessler y M. Uribe.

COMENTARIOS FINALES

Para concluir quiero mencionar, el caso de una madre receptora de hígado; un trasplante realizado hace más de 25 años, con su hija absolutamente normal, que nos da mucha alegría pues lo habitual es que las madres sean donantes y sus hijos receptores. Este caso nos llena de satisfacción.

También debo destacar que Chile adoptó precozmente la técnica de trasplante hepático en Latinoamérica, pero tiene una tasa de donación baja que tiene que mejorarse y para eso deben trabajar en conjunto las organizaciones estatales con los otros organismos de apoyo. La mortalidad es alta en la lista de espera y la tenemos que mejorar. El donante vivo es un sistema financiado por el estado y los sistemas de salud privados. Se realizan todas las técnicas estandarizadas. Tenemos buenos resultados comparados con la literatura mundial, pero aún falta mucho por hacer.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a los profesores Jean-Pierre Goullé y Emilio Roessler, presidentes de la Academia Nacional de Medicina de Francia y de la Academia Chilena de Medicina respectivamente por la invitación y sobre todo a mi profesor Jacques Belghiti, secretario de Academia Nacional de Medicina de Francia, de quien aprendí la cirugía hepatobiliar y el trasplante hepático.