

Trasplante hepático en el Perú

P. Martín Padilla-Machaca¹, Carlos Rondón Leyva², Bertha Cárdenas Ramírez³, Omar Mantilla Cruzatti³, José Rivera Romanii³, José Carlos Chaman Ortiz⁴

Resumen

El trasplante hepático es el tratamiento de elección de las enfermedades terminales del hígado, reincorporando al paciente a una vida productiva y familiar plena. En el Perú se han realizado más de 200 trasplantes hepáticos desde el año 2000 en el hospital Guillermo Almenara EsSalud, con resultados satisfactorios. La presente revisión muestra los aspectos históricos más importantes, las indicaciones, beneficios del trasplante, los resultados obtenidos en nuestra experiencia y los costos estimados para nuestro país.

Introducción

Las historias de los trasplantes tienen sus primeras descripciones en los papiros de Ebers y Smith, donde muestran que los trasplantes de tejidos fueron practicados por los egipcios 3,500 años antes de Cristo⁽¹⁾. El primer trasplante de órganos se realizó con un trasplante renal con donante vivo entre 2 hermanos gemelos en 1965 en USA, iniciando la carrera de los diferentes trasplantes de órganos y tejidos hasta la actualidad⁽²⁾. El primer trasplante de hígado, lo realizó el Dr. Thomas Starzl en la Universidad de Denver-Colorado, en USA, en marzo 1963⁽³⁾. Sin embargo, no es hasta el año 1967 en que se consiguieron resultados exitosos. Posteriormente, en la conferencia de consenso en el año 1983, los Institutos Nacionales de Salud en USA se concluyó que el trasplante hepático es una alternativa terapéutica eficaz para tratar pacientes con enfermedades hepáticas de estadio terminal con excelentes resultados⁽⁴⁾.

En Latinoamérica, los primeros intentos de trasplante hepático tuvieron fracasos iniciales, debido a problemas logísticos, falta de inmunosupresores adecuados, complicaciones infecciosas, progresión de enfermedad neoplásica y rechazo del injerto: Brasil en agosto 1968, Chile en 1969, Perú en abril 1974, México en abril 1976, Colombia en agosto 1979, Cuba en enero 1986, Argentina en enero 1988, Uruguay en 1998 y Venezuela en setiembre 1989. Es importante señalar que, recién a partir de la década de los años ochenta, en los diferentes países de nuestra región con la constitución de equipos multidisciplinarios de trasplante con una formación adecuada en centros experimentados de Latinoamérica, Europa y Norteamérica permitieron el desarrollo y el éxito de los trasplantes hepáticos hasta la actualidad⁽⁵⁾.

Historia del Trasplante Hepático en el Perú

Los primeros intentos de realizar el Trasplante de hígado en nuestro país, fracasaron como varias de las experiencias iniciales en Latinoamérica. En abril del año 1974 se realizó el primer trasplante hepático en un niño con diagnóstico de atresia de vías biliares y posteriormente en otro paciente en setiembre 1975, realizados por el Dr. Raúl Romero Torres, en el Centro Médico Naval, ambos sin éxito terapéutico⁽⁶⁾. Un tercer intento fracasó en diciembre del año 1999, en el hospital Rebagliati en un paciente con un hepatocarcinoma que falleció en sala de operaciones por sangrado y coagulopatía severos⁽⁷⁾.

El primer trasplante con éxito en el Perú, ocurrió el 23 de marzo del año 2000⁽⁸⁾, en un receptor adulto diagnosticado de cirrosis alcohólica en etapa terminal; el equipo multidisciplinario de salud estuvo integrado por médicos, enfermeras, nutricionistas, asistentes sociales, fisioterapeutas, etc. dirigido por el Dr. José Carlos Chaman Ortiz, del Hospital Nacional Guillermo Almenara. Es así que lograron realizar en forma progresiva una serie de trasplantes de hígado con donante cadáver y con donante vivo, obteniendo buenos resultados en la sobrevida a corto y largo plazo. Al mes de noviembre del año 2016 se han trasplantado 226 pacientes entre adultos y niños, realizándose en los últimos 5 años de 25 a 30 trasplantes por año en el hospital Almenara.

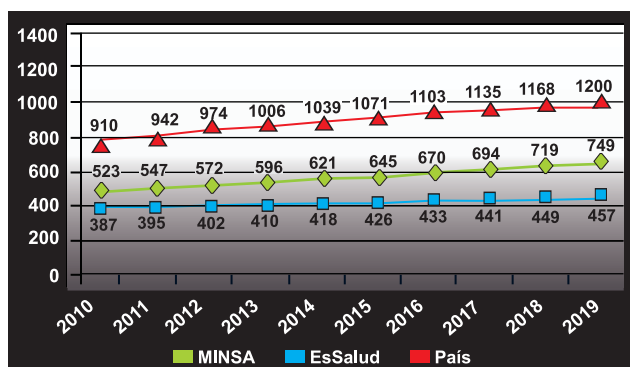
Luego de una década, en setiembre del 2010, inició la actividad de trasplante de hígado el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, realizando 20 trasplantes hepáticos en receptores adultos, obteniendo resultados dispares, y suspendiendo su actividad 4 años después debido a problemas internos y de soporte a su proceso de trasplante. En el año 2016 han reiniciado sus actividades habiendo realizado 5 trasplantes. Así mismo, el año 2013 en el Hospital Nacional Ramiro Prialé de EsSalud Huancayo se realizó el primer trasplante hepático fuera de Lima, habiendo realizado 4 trasplantes de hígado adulto en 3 años.

Relación oferta/demanda en Trasplante de Hígado

De acuerdo a las proyecciones de demanda efectiva calculada de trasplante hepático en nuestro país, para los años 2010-2019, se estima que para el año 2016 habría 1103 pacientes con potencial indicación para trasplante hepático,

¹ Gastroenterólogo, Jefe Servicio Clínico Quirúrgico de Apoyo al Trasplante. ² Cirujano, Jefe Servicio de Trasplante de Hígado. ³ Médico asistente del Servicio de Trasplante de Hígado. ⁴ Cirujano, Jefe del Departamento de Trasplantes. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. EsSalud.

correspondiendo a 670 pacientes para MINSA y 403 cirróticos en EsSalud⁽⁹⁾ (Gráfico 1), de los cuales solo llegarán a trasplantarse menos del 5% de los pacientes a nivel nacional por año solamente para la población de EsSalud. Todo ello origina una gran demanda insatisfecha e inequidad en el acceso a trasplante de nuestra población. Existe una brecha cada vez mayor entre las listas de espera y la disponibilidad de más órganos, originando un incremento en la mortalidad en las listas de espera. Se estima que la demanda de trasplante hepático en el mundo varía de un país a otro y dentro de cada país por regiones. Las tasas más altas de donación y trasplante en el mundo las tienen España, Estados Unidos de Norteamérica y los países de Europa occidental. En Latinoamérica, el Perú tiene una de las tasas más bajas de donación y trasplante⁽¹⁰⁾, debiéndose a múltiples factores, especialmente falta de apoyo directo gubernamental y soporte organizacional, limitado acceso a toda la población a ser candidato a trasplante en el sistema de salud actual y desarrollo de una cultura de donación de órganos en la población a todo nivel.



Gráfica 1. Demanda efectiva de Trasplante de hígado. Proyecciones 2010-2019.

Respecto al tipo de donante, en el mundo occidental es predominantemente cadavérico (95%), mientras que en los países orientales la donación cadavérica es muy baja, por cuestiones religiosas. Con todos los avances, en el año 2010 se reportaron en el mundo occidental 21,027 trasplantes de hígado, de los cuales el 3.4% son de donante vivo relacionado. De acuerdo a los datos del Observatorio Internacional de Donación y Trasplantes del año 2016, se realizaron un poco más de 26,000 trasplantes en el mundo, correspondiendo a América Latina 2,769 trasplantes hepáticos, de los cuales cerca del 20% fueron con donante vivo, sobre todo para pacientes pediátricos (Gráfico 2).

Indicaciones y Beneficios del Trasplante Hepático

En el Perú las enfermedades del hígado constituyen la octava causa de mortalidad general, siendo responsables de 3500 muertes por año⁽¹¹⁾. El trasplante de hígado es el tratamiento de elección para las enfermedades terminales del hígado ya sean de tipo aguda o crónica, de cualquier etiología, alcanzando actualmente sobrevivida a 1 y 5 años de 90 y 80% aproximadamente, y logrando una calidad de vida similar a la población general, permitiendo que estos pacientes, en mayoría, puedan reincorporarse a sus actividades laborales normales luego de 3 a 6 meses de la cirugía.

En Estados Unidos y Europa, las principales indicaciones de trasplante hepático adulto son cirrosis hepática debida al virus de la hepatitis C y alcohol, y en los países orientales son la atresia de vías biliares y la cirrosis asociada a virus de la hepatitis B(12-14). En el HNGAI, desde marzo del 2000 hasta noviembre del 2016, las principales indicaciones de trasplante hepático fueron la cirrosis por Enfermedad Hepática

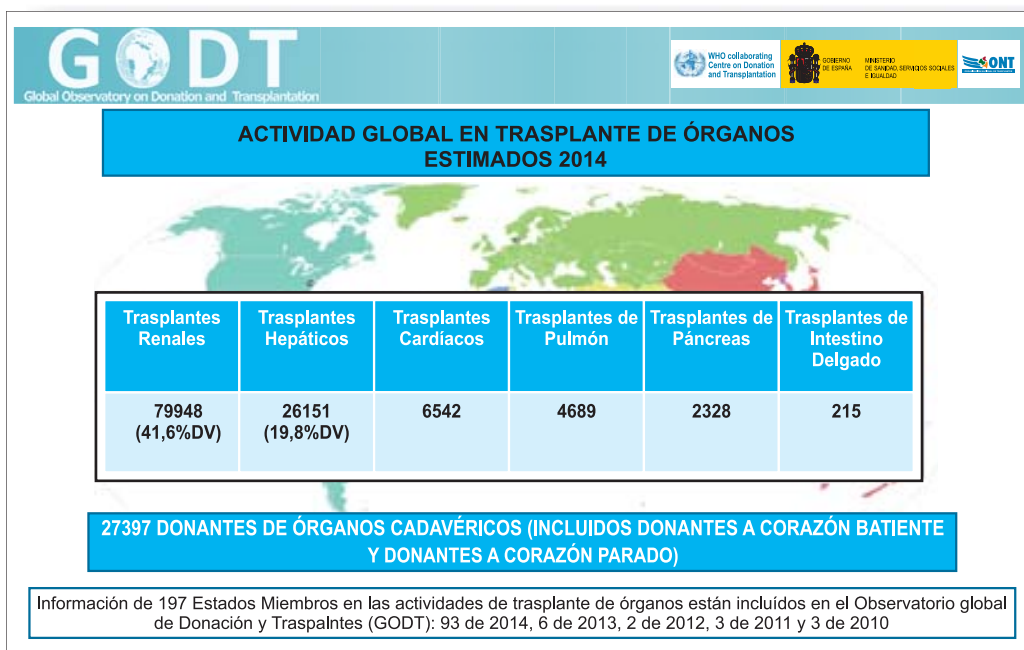


Gráfico 2. Actividad Trasplantadora al año 2014, Newsletter Transplant, Volume 21, Sept 2016.

Tabla 1

Indicaciones de Trasplante hepático HNGAI. EsSalud		
Enfermedad grasa no alcohólica (EHGNA)	53	23.5%
Hepatitis autoinmune	49	21.7%
Enfermedad hepática por alcohol	28	12.4%
Cirrosis biliar primaria	26	11.5%
Hepatitis C crónica	18	8.0%
Criptogénica	13	5.8%
Hepatitis B crónica	7	3.1%
Atresia de vías biliares	6	2.7%
Poliquistosis hepato renal	3	1.3%
Fibrosis hepática congénita	3	1.3%
Quiste de coledoco	2	0.9%
Falla hepática aguda	2	0.9%
Déficit de Alfa 1 antitrisina	2	0.9%
Depósito de esteroides de colesterol	2	0.9%
Enfermedad de Wilson	2	0.9%
Enfermedad de Caroli	2	0.9%
Colangitis esclerosante secundaria	1	0.4%
Tirosinemia	1	0.4%
Cirrosis biliar secundaria	1	0.4%
Hemangioendotelioma hepático	1	0.4%
Hemangioma hepático gigante	1	0.4%
Glucagonoma metastático a hígado	1	0.4%
Colangitis esclerosante primaria	1	0.4%
Síndrome de Budd Chiari	1	0.4%
Total	226	100%

Grasa No Alcohólica (EHGNA) 23.5% %, cirrosis por Hepatitis Autoinmune (HAI) 21.7%, hepatopatía alcohólica 12.4%, Cirrosis Biliar primaria 11.5% y Cirrosis por hepatitis C crónica 8% (Tabla 1).

Modelos Pronósticos e Indicación de Trasplante Hepático

En la evaluación de pacientes con indicación de trasplante hepático se toma en cuenta la evidencia de cirrosis descompensada o presencia de complicaciones severas que disminuyan drásticamente su sobrevida (encefalopatía, ascitis severa, ictericia elevada, compromiso renal, trastornos de coagulación, etc.) o presencia de cáncer primario de hígado (carcinoma hepatocelular) trasplantables, o pacientes recientemente trasplantados con indicación de re trasplante y otros.

Uno de los primeros scores fue el de Child-Pugh, ampliamente utilizado en la actualidad que incluye en su cálculo 5 variables: Bilirrubina total, nivel de albumina, Tiempo de protrombina, la presencia o no de encefalopatía y la presencia o no de ascitis, permitiendo estratificar a la enfermedad hepática en etapa inicial, intermedio y avanzado. Sin embargo, su escala es semicuantitativa y no permite diferenciar a los pacientes incluso dentro de las mismas categorías.

El score MELD (Model for End Stage Liver Disease) 15 es un modelo matemático de predicción de muerte en lista de espera, basado en valores de laboratorio (bilirrubina total, creatinina, INR), es en la actualidad el más utilizado en todo el mundo e inicialmente fue desarrollado para predecir la muerte dentro de 3 meses de cirugía en pacientes que habían sido sometido a TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) y utiliza los valores séricos de bilirrubina, creatinina y el INR para predecir la supervivencia de los pacientes. En la actualidad se indica evaluación para ingreso a lista de espera para trasplante hepático con un score >15. Existen calculadoras electrónicas para determinar el valor del score MELD como se detallan a continuación en las siguientes direcciones web:

- (<http://www.thecalculator.co/health/MELD-Na-Score-Calculator-846.html>)•
- (<http://reference.medscape.com/calculator/meld-score-end-stage-liver-disease>)

El score MELD, fue implementado en el servicio de Trasplante de hígado del hospital Almenara desde el año 2008. En nuestra experiencia, el puntaje MELD promedio con el que se han trasplantado nuestros pacientes fue 16 hasta el año 2008 (rangos 15-28), subiendo a 21 en el 2013 (rangos 17-40), con una tendencia en a ir en ascenso.

Resultados del Trasplante Hepático en el Hospital Almenara. EsSalud

Luego de 16 años de trabajo ininterrumpido, al mes de noviembre del año 2016 se han realizado 226 trasplantes de hígado, contándose 203 trasplantados adultos y 23 trasplantes pediátricos, 13 de ellos con donante cadavérico y 10 con donante vivo relacionado de uno de sus padres, obteniendo resultados similares a otros centros de trasplante pediátrico en el mundo, con sobrevida del injerto y del paciente encontrándose varios de ellos en la adolescencia y juventud. Se han realizado además 10 trasplantes de hígado y riñón en un mismo receptor de manera simultánea, con excelentes resultados de seguimiento de ambos injertos a corto, mediano y largo plazo.

Se han trasplantado 26 pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular: 21 identificado en la evaluación pretrasplante con puntaje de MELD de excepción y en 5 explantes hepáticos se identificó carcinoma hepatocelular de forma incidental. Los diagnósticos etiológicos fueron: 9 casos EHGNA (35%), 6 casos por alcohol (23%), 6 casos por HVC (23%), 3 asociados a HVB (11%) y dos a hepatitis autoinmune (8%).

Tabla 2

Costo de trasplante de hígado, segmentos I, II, III, costo utilidad de los trasplantes hepáticos de donante cadavérico en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima Perú 2000.2003

Actividad	Calificación y Mantenimiento			Operativo Trasplante			Seguimiento			Total		
	Importe			Importe			Importe			Importe		
	Soles	Dólares	%	Soles	Dólares	%	Soles	Dólares	%	Soles	Dólares	%
Total	10.434,5	3,6788	100,0	126.816,5	44.497,0	100,0	29.812,0	10.460,4	100,0	167.112,9	58.636,1	100,0
Consultoría Externa	888,6	311,8	8,5	-	-	-	570,0	200,0	1,9	1.458,6	511,8	0,9
Personal	-	-	-	78.167,8	27.427,3	61,6	-	-	-	78.167,8	27.427,3	46,8
Medicinas	745,1	261,5	7,1	7.029,1	2.466,4	5,5	16.948,1	5.946,7	56,8	24.722,4	8.674,5	14,8
Material Médico	-	-	-	8.506,3	2.984,7	6,7	-	-	-	8.506,3	2.984,7	5,1
Análisis Clínicos	3.170,8	1.112,6	30,2	8.450,0	2.968,4	6,7	8.019,1	2.813,7	26,9	19.649,9	6.894,7	1,8
Banco de Sangre	314,0	110,2	3,0	9.782,2	3.432,4	7,7	-	-	-	10.096,2	3.542,5	6,0
Diagnóstico por Imágenes	745,0	261,4	7,1	569,0	199,6	0,4	354,0	124,2	1,2	1.668,0	585,3	1,0
Equipos	-	-	-	513,5	180,2	0,4	-	-	-	513,5	180,2	0,3
Materiales y Accesorios	-	-	-	5.791,2	2.032,0	4,6	-	-	-	5.791,2	2.032,0	3,5
Hospitalización	2.555,0	896,5	24,4	5.283,5	1.853,9	4,2	2.226,0	781,1	7,5	10.064,5	3.531,4	6,0
Procedimientos	1.450,7	509,0	13,8	-	-	-	-	-	-	1.450,7	509,0	0,9
Servicios Generales	615,2	215,9	5,9	2.713,8	952,2	2,1	1.604,8	594,7	5,7	5.023,8	1.762,7	3,0

Nota:

- La estructura de costos está diseñada por un trasplante sin complicación.
- Inmunosupresor principal TACROLIMUS (FR).
- El costo No incluye: Uso de bomba de infusión rápida (S/. 5.500), así como retrasplante (S/. 126.757,06), infección severa - CMV (S/. 3.198,80), infección por hongos (S/. 27.819,96), infecciones por S. Aureau MCR (S/. 4.997,40), rechazo córtico resistente (S/. 21.377,30), IGV ni margen de utilidad.
- Tipo de cambio 2,86 nuevos soles por cada unidad de dolar americano.

Fuente: Oficina de Contabilidad y Costos - Finanzas, Servicio de trasplante de hígado, EsSalud - HNGAI.

Cabe señalar el valor que tiene la alfa fetoproteína (AFP) en la etapa pre y post trasplante para valorar el riesgo de recurrencia post trasplante, cuyos resultados han sido presentados y validados como parte de un estudio multicéntrico latinoamericano⁽¹⁶⁾.

Se realizaron 10 retrasplantes (4.4%) siendo las principales indicaciones: trombosis de arteria hepática (50%), colestasis severa del injerto (20%), recurrencia de hepatitis autoinmune (HAI) (20%) siendo los dos retrasplantes por recurrencia de HAI en la misma paciente y recurrencia de VHC (10%).

En la experiencia del Servicio de Trasplante de Hígado del HNGAI, la presencia de Injuria Renal aguda peritransplante (AKI) en los pacientes adultos fue de 19.4% recibiendo soporte hemodialítico temporal (hasta las 12 semanas) en 15 pacientes (4.8%).

En cuanto a infecciones oportunistas tuvimos 9 casos (5.6%) con enfermedad por citomegalovirus (CMV) con buena respuesta a Ganciclovir/Valganciclovir.

Las complicaciones inmunológicas demostradas por biopsia del injerto hepático, fueron las siguientes: rechazo celular 17.5%, rechazo ductopenico: 4.3%, rechazo mediado por anticuerpos 0%. No rechazo del injerto 78.2%.

En relación a la aparición de enfermedad linfoproliferativa post trasplante (PTLD) 5 pacientes (2.2%) que desarrollaron PTLTD asociado al virus de Epstein Barr EBV en todos nuestros casos.

La sobrevida de pacientes en la experiencia del Servicio de Trasplante de hígado del Hospital Almenara a 1, 3 y 5 años fue 85, 80 y 78% respectivamente. La sobrevida del injerto a 1, 3 y 5 años fue 78, 77 y 76%. Nuestros datos muestran resultados similares a series de grandes centros internacionales.

Inmunosupresión

Gracias a los esquemas inmunosupresores actuales y la relativa tolerancia del injerto hepático al rechazo del órgano trasplantado se ha podido obtener muy buenos resultados. En nuestra experiencia cerca del 85% de los pacientes trasplantados de hígado basan su inmunosupresión en el esquema basado en tacrolimus, 10% ciclosporina y 2.5% mTOR (sirolimus, everolimus). Cerca del 30% de nuestros pacientes reciben inducción con anticuerpos monoclonales (basiliximab) en los casos con disfunción renal severa o neurotoxicidad peritrasplante para retrasar el uso de inhibidores de calcineurina y limitar complicaciones. Es importante señalar que en nuestro país desde el año 2005 se usan medicamentos genéricos y copias de tacrolimus y ciclosporina⁽¹⁷⁾, existiendo más de 5 tipos de formulaciones, que han sido utilizadas de manera indistinta durante más de 10 años, sin presentar incremento de las tasas de rechazo, toxicidad o infecciones en los pacientes trasplantados, estableciendo una estrategia de dosaje seriado del nivel del inmunosupresor en sangre y con un esquema de inmunosupresión individualizada.

Costos del Trasplante Hepático en el HNGAI EsSalud

Desde el inicio de nuestras actividades se ha llevado un estricto control y medición de costos, los cuales han sido actualizados y estudiados en nuestra organización 17. La tabla

2 muestra el resumen de los costos estimados para nuestra institución de los segmentos del proceso trasplante en USD: Costo del injerto: 3,678 USD. Operativo Trasplante de hígado (desde el ingreso al hospital del receptor hasta su alta, incluye: Cirugía de Trasplante de hígado, cuidados intensivos y hospitalización en el servicio de trasplante hasta el alta: 44,497 USD y el primer año de seguimiento ambulatorio: 10,460 USD.

Conclusiones

La actividad de Trasplante hepático constituye el mejor ejemplo de tratamiento de una enfermedad multisistémica progresiva utilizando recursos humanos de tipo multidisciplinario (médicos, enfermeras, nutricionistas, asistentes sociales, tecnólogos médicos, etc) altamente calificados y capacitados, así mismo el uso de una infraestructura y recursos de altísimo nivel y capacidad de resolución. En los países de altos ingresos esto es un reflejo del desarrollo alcanzado en la salud pública, mientras que en los países como el nuestro constituye un gran esfuerzo continuo, que implica trabajar con las limitaciones de un sistema de salud desintegrado para atender una demanda nacional cada vez más creciente. El sistema debería permitir el acceso universal a una lista de espera para trasplantes y potenciar una organización nacional de trasplantes (ONDT). Pese a lo mencionado, con un trabajo de equipo integrado y con una organización sólida se puede obtener resultados similares a otros centros de trasplantes de referencia en el mundo.

Referencias bibliográficas

1. **Ancient Egyptian Medicine:** The Papyrus Ebers. Chicago: Ares, 1974. Print.
2. **Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR.** Successful Homotransplantation of the Human Kidney Between Identical Twins. *JAMA*. 1956;160:277.
3. **Starzl TE, Marchioro TL, VonKaulla KN, Hermann K, Brittain RS, Waddell WR.** Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-676.
4. **National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement:** Liver transplantation, June 20-23 1983. *Hepatology* 1984;4:107S-110S.
5. **Raia, Silvano, Paulo Lisboa Bittencourt, Sérgio Mies.** "Trasplante de Hígado en América del Sur" 2002:949-955.
6. **Alfredo Piazza Roberts.** Foro:Trasplante de Órganos en el Perú. Anales de la Academia Nacional de Medicina. Sesión Ordinaria 16 de junio del 2005. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2005;12-19.
7. **Ríos Canturín PJ.** Historia del trasplante de hígado en el Perú y en Essalud. *Rev Gastroent Perú* 2010;30(4):372.
8. **Chaman Ortiz JC, Padilla Machaca PM, Rondón Leyva C, y cols.** 10 Años de trasplante hepático en el Perú. *Rev Gastroenterol Perú*; 2010;30-34:350-356.
9. **Chaman JC, Padilla M, Rondón C, Molina C, Gonzales L, Murillo S.** Problemática del Trasplante de Órganos y Tejidos en el Perú. *Diagnóstico* 2011;50(4):175-183.
10. **Organización Nacional de Trasplantes de España.** International Figures On Donation And Transplantation.. *Newsletter Transplant*. 2016;21:18-32.
11. **Estadísticas de mortalidad General Perú 2005-2014.** Oficina general de tecnologías de la información. Ministerio de Salud. <http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/Mortalidad/Maeros.asp?00>
12. **Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al.** Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675-688.
13. **Murray K, Carithers R.** AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the Patient for Liver Transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1-19.
14. **Tanaka K, Ogura Y, Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Furukawa H.** Living donor liver transplantation: Eastern experiences. *HPB Oxford* 2004;6:88-94.
15. **Kamath, PS, Kim WR.** The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 2007;45:797-805.
16. **Liver transplantation for hepatocellular carcinoma:** evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int*. 2016;36(11):1657-1667.
17. **Bussalleu A, Tagle M.** Libro: Avances en hepatología Capítulo Esquemas de inmunosupresión en el Trasplante hepático. P. Martín Padilla, José Chaman Ortiz. 2012:316-318.
18. **Padilla Machaca PM.** Tesis para optar el Grado Académico de Maestro en Administración de Servicios de Salud. UNFV "Costos del Trasplante Hepático utilizando El Sistema de Contabilidad de Costos por Actividad versus El Grado de Insuficiencia Hepática determinado por El Score MELD", Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud, 2000-2013:55.