

## Expertos Invitados

### EFECTO ANTICOMPLEMENTARIO DE LA BILIRRUBINA



**Columnista Experto de SIIC**  
**Dr. Aldo D. Mottino**

Profesor Asociado Area Fisiología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. Investigador principal, Instituto de Fisiología Experimental, CONICET. Fisiopatología-Gastroenterología-Metabolismo y transporte de xenobióticos.

#### Antecedentes

El sistema del complemento (C) es una de las vías principales por las que el reconocimiento del antígeno se convierte en una defensa efectiva contra la infección, lo que es particularmente importante en la protección contra bacterias extracelulares.<sup>1</sup> Este sistema está formado por un gran número de diferentes proteínas plasmáticas, la mayoría de las cuales circulan como zimógenos que se activan en forma secuencial a través de una cascada de reacciones enzimáticas. Una de las vías más comunes de activación del C es la vía clásica, la cual se inicia por la unión de complejos antígeno-anticuerpo al componente C1 del C. Tanto la participación exagerada como disminuida del sistema del C puede llevar a enfermedad. Comprender el mecanismo de modulación de la actividad de este sistema podría contribuir a contrarrestar alteraciones patológicas de su función. En los últimos años nos hemos dedicado a estudiar el efecto modulador *in vitro* de la bilirrubina sobre la activación del C, particularmente por la vía clásica, y sus consecuencias *in vivo* en animales de experimentación.

En los vertebrados, el grupo hemo de la hemoglobina se degrada primariamente a los pigmentos biliares biliverdina (BV) y bilirrubina (BR), aunque pueden existir vías alternativas de degradación y también puede ser excretado en bilis sin cambios.<sup>2</sup> La BV representa un intermediario importante en la síntesis de BR, su conversión en BR es mediada por un proceso de reducción, muy eficiente en mamíferos. Como resultado, la mayor parte de los pigmentos biliares excretados en bilis están representados por BR, particularmente en forma de conjugados con ácido glucurónico. Es interesante destacar que la BR en la bilis se reconvierte rápidamente a BV por oxidación espontánea, si la BV es derivada fuera del organismo.

Estudios recientes indican que la BV es capaz de inhibir la activación del C por la vía clásica.<sup>3</sup> Esto puede explicar la utilidad del uso de la bilis de buey, rica en BV, como medicamento antialérgico por parte la medicina tradicional china. Sin embargo, el hecho de que BV se convierta rápidamente en BR una vez incorporada exógenamente a los mamíferos,<sup>4</sup> sugiere que su efecto anticomplementario podría estar mediado esencialmente por la BR. De ser así, surge entonces un interrogante: ¿podría el sistema del C estar alterado en humanos en situaciones de ictericia?

Para evaluar esta posibilidad, en una primera etapa realizamos estudios *in vitro* comparando la acción inhibitoria de la BR y la BV sobre la activación del C de origen humano por la vía clásica. Los resultados, publicados en 1999,<sup>5</sup> indicaron que el efecto inhibitorio de la BR (a) fue mayor que el de la BV, (b) se localizó sobre el componente C1 de la cascada del C, (c) involucró la etapa de unión entre el anticuerpo (tanto IgM como IgG) y el subcomponente C1q del C1 y, (d) fue mayor para la BR no conjugada que para su derivado conjugado con ácido glucurónico. Todos estos efectos fueron dependientes de la dosis y se manifestaron a concentraciones de BR superiores a

las fisiológicas, específicamente por encima de 34  $\mu\text{M}$  (2 mg/dl). Estos resultados confirmaron nuestra hipótesis sobre el efecto inhibitorio de la BR sobre el sistema del C. Claramente, el efecto podría tener alguna implicancia en el organismo intacto, aunque fundamentalmente en situaciones de ictericia con aumento de BR no conjugada.

En una segunda etapa, y para verificar que la BR no conjugada era capaz de inhibir la activación del C *in vivo*, desarrollamos un protocolo experimental en la rata. Dicho protocolo permitió evaluar la activación intravascular del C por la vía clásica, a través de la detección de la hemoglobina liberada por lisis de eritrocitos de carnero transfundidos a ratas Wistar portadoras de anticuerpos heterófilos. Los resultados, publicados en 2002,<sup>6</sup> mostraron que la BR no conjugada fue capaz de atenuar la activación del C, su efecto fue dependiente de la dosis y, como era de esperar, sólo visible en concentraciones superiores a las fisiológicas.

En función de los primeros estudios que mostraron que la BR interfiere la unión de IgM o IgG a C1q, surgió el interés de probar si el pigmento podría unirse directamente a C1q, en el sitio (o próximo al sitio) de unión de las inmunoglobulinas, compitiendo así con IgM o IgG por la unión a C1q. En la etapa más reciente de nuestro estudio analizamos la interacción de la BR con C1q mediante la técnica de espectrofotometría diferencial. Los resultados se presentan a continuación en forma sintética.

### Interacción de BR con C1q

La BR es un pigmento amarillo que presenta un espectro de absorción específico con un pico máximo a aproximadamente 450 nm. Desde hace años se sabe que al interactuar con ciertas proteínas, el pico del espectro de la BR puede cambiar de posición. Este cambio, específicamente estudiado para la interacción con albúmina sérica, se debe a una transformación estructural en la molécula del pigmento que conlleva a cambios en sus propiedades fisicoquímicas, incluido el espectro de absorción. Técnicamente, el procedimiento consiste en evaluar el espectro de absorción del pigmento, antes y después de agregar la proteína de unión en concentraciones crecientes. El resultado se visualiza como la resta de los espectros con proteína y sin proteína, tal como se muestra en la figura 1 para la albúmina sérica humana (ASH). Así, el corrimiento del pico de absorción de la BR en presencia de ASH hacia la derecha (Fig. 1A) se traduce, al realizar el espectro diferencial, en una curva de valores negativos y luego positivos conforme aumenta el valor de longitud de onda (Fig. 1B). Un corrimiento en el espectro de absorción de la BR en presencia de C1q confirmaría nuestra presunción acerca de una interacción específica entre ambos.

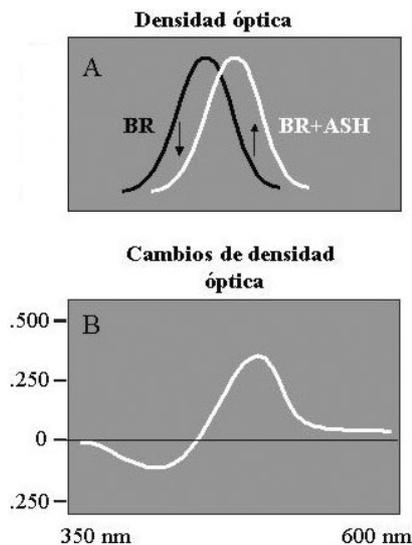


Figura 1. Construcción del espectro diferencial de bilirrubina. El panel A muestra el desplazamiento del espectro de absorción de bilirrubina (BR) hacia longitudes de onda mayores en presencia de albúmina sérica humana (ASH). Al restar de este último el primero se obtiene el espectro diferencial (panel B), indicativo de interacción específica entre el ligando (BR) y la proteína (ASH). El mismo se registra como cambios de densidad óptica en función de los cambios de longitud de onda.

El análisis del espectro de absorción de la BR en presencia de C1q se realizó a 25°C en un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 2 S, doble haz. La BR se disolvió en un volumen mínimo de NaOH 0.1 N y se diluyó en solución de Mayer conteniendo concentraciones apropiadas de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . Para las mediciones de absorbancia diferencial, el mismo volumen de la solución de BR fue pipeteado en dos cubetas diferentes. Luego se agregaron volúmenes crecientes de una solución de C1q de origen comercial (Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo, EE.UU.) o de solución de buffer Tris 0.150 M, NaCl 1.5 M; pH 7.3 (solvente de C1q), en la cubeta para muestra y en la de referencia, respectivamente. Como controles positivos y negativos se analizaron los espectros de absorción diferenciales de la BR en presencia de ASH o IgG humana respectivamente, ya que en experimentos preliminares observamos que la IgG no interacciona con la BR.

Los resultados se muestran en la Fig. 2. Se observa que C1q es capaz de unirse a la BR, al modificar su espectro de absorción y confirmar una interacción específica, no presente para el control negativo IgG. Se desprende de los mismos resultados que las concentraciones de C1q (margen derecho de la figura) necesarias para producir el desplazamiento del espectro fueron menores que las de ASH necesarias para producir un desplazamiento de magnitud similar. Esto sugiere mayor afinidad de la BR por C1q que por ASH. Esta observación podría explicar por qué el pigmento fue capaz de inhibir la activación del C en animales *in vivo*, aun cuando, como es sabido, las concentraciones fisiológicas de albúmina sérica son muy superiores a las de C1q.

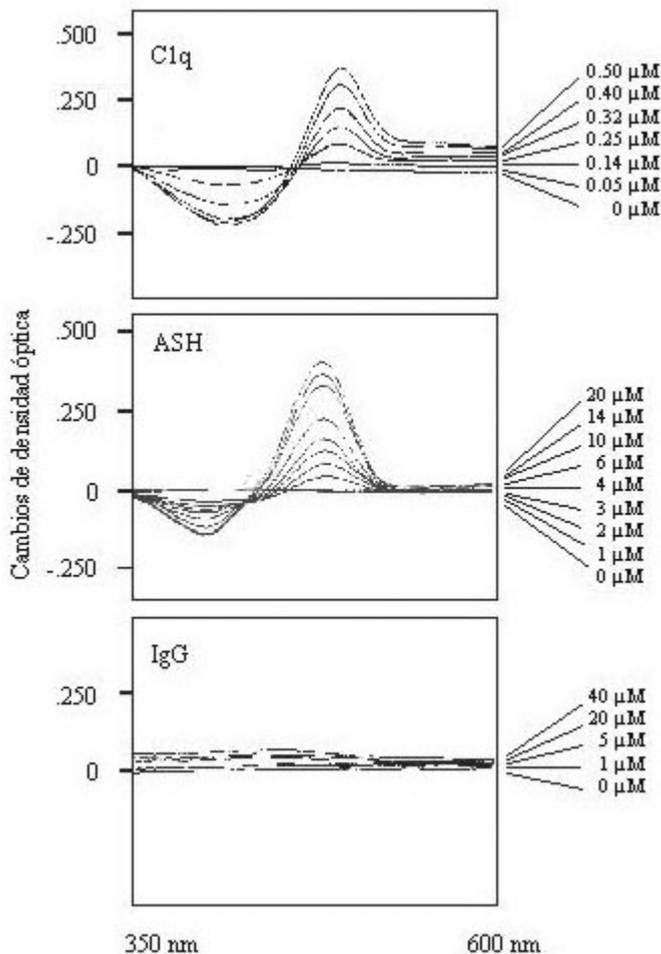


Figura 2. Espectro diferencial de bilirrubina en presencia de C1q. Se muestra el espectro diferencial de bilirrubina (BR) ante el agregado de concentraciones crecientes de C1q (margen derecho) y de los controles positivo (albúmina sérica humana, ASH) y negativo (inmunoglobulina G humana, IgG). El estudio demuestra interacción entre C1q y BR, aunque con un perfil cualitativamente y cuantitativamente diferente del de la interacción ASH-BR. Como era de esperar, IgG no modificó el espectro de absorción de BR, lo que indica ausencia de interacción entre ambas.

Se ha demostrado que la BR se une a grupos amino de lisina presentes en la ASH a través de interacciones electrostáticas del tipo dipolo-dipolo. Se sabe además que C1q es una de las

proteínas más básicas del organismo debido a su elevado contenido en arginina e hidroxilisina. Nuestro modelo para explicar los hallazgos observados hasta el presente se muestra en la Fig. 3 y plantea que la BR, en particular en su forma no conjugada y a concentración superior a la fisiológica, se une a C1q en algún sitio de su cabeza globular (crítico para la unión de inmunoglobulinas), muy probablemente a través de uniones dipolo-dipolo, inhibiendo así el inicio de la activación de C1 y, por ende, la activación de la vía clásica del C. La interacción normal entre las cabezas globulares de C1q y la región Fc de las inmunoglobulinas (panel A), en el ejemplo de la Fig. 3, unidas a antígenos de superficie, no puede producirse si se une BR a C1q (panel B).

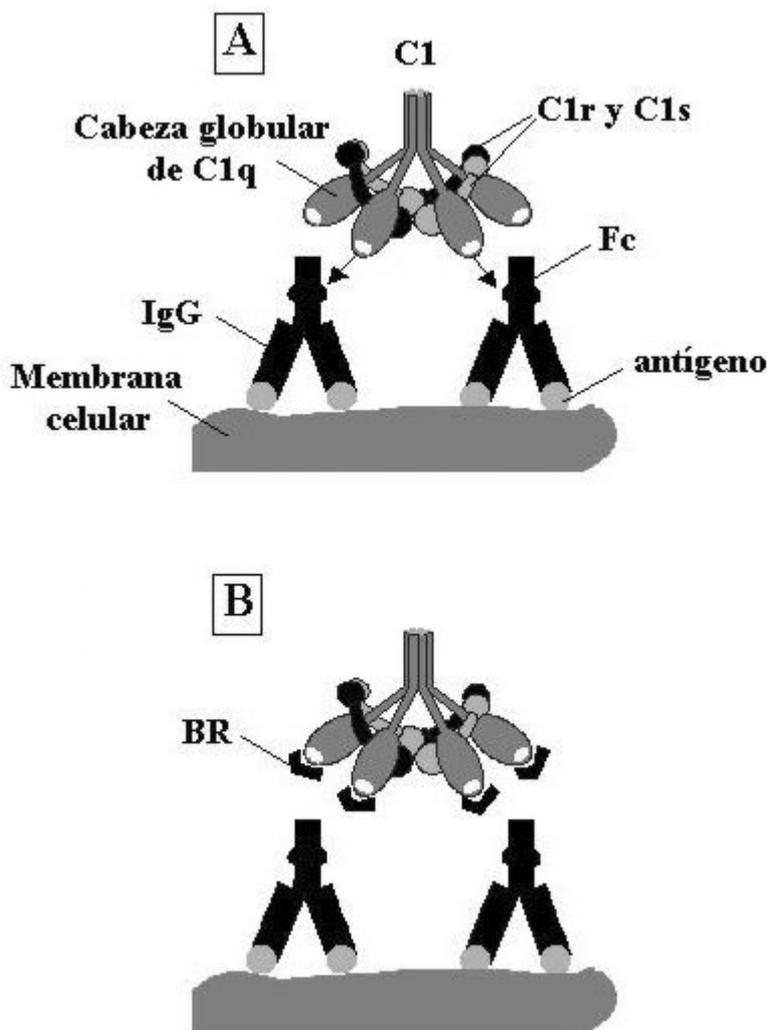


Figura 3. Probable mecanismo inhibitorio de la bilirrubina sobre la activación del complemento. La activación del complemento por la vía clásica se inicia con la unión de las cabezas globulares de C1q a las regiones Fc de las inmunoglobulinas que forman parte de los complejos antígeno-anticuerpo, en este caso fijados a la superficie de la membrana celular (Panel A). La flecha negra indica el sitio de esa unión. La presencia de bilirrubina (BR) en concentraciones suprafisiológicas bloquea esa posibilidad de unión, al interactuar con las cabezas globulares de C1q, posiblemente generando un impedimento estérico (panel B).

### Perspectivas e incertidumbres

Las propiedades anticomplementarias de la BR podrían atenuar la lesión celular mediada por C en patologías tales como las anemias hemolíticas autoinmunes,<sup>7</sup> la hepatitis B aguda<sup>8,9</sup> o el rechazo hiperagudo de un trasplante hepático ABO incompatible.<sup>10</sup> En contrapartida, si se considera la participación del C en la defensa contra bacterias y virus, la hiperbilirrubinemia podría contribuir a incrementar la susceptibilidad a infecciones, especialmente en situaciones donde la síntesis hepática es deficiente, tales como en las enfermedades hepáticas crónicas<sup>11</sup> o en el recién nacido.<sup>12</sup> Todas las alteraciones mencionadas cursan con niveles elevados de BR (fundamentalmente en su forma no conjugada) y por ello las proponemos como ejemplos posibles de inhibición de la actividad del C por exceso de pigmento. Nuestros estudios siempre han sido básicos y desafortunadamente, hasta el momento, no se ha realizado ningún estudio poblacional

en pacientes que permita confirmar nuestras presunciones.

Por su propia naturaleza, nuestros estudios en cambio podrían contribuir al conocimiento de los mecanismos que modulan negativamente la acción del C, y con ello al mejoramiento de estrategias terapéuticas para mitigar los efectos inflamatorios en enfermedades que cursan con activación del C. Por ejemplo, es de destacar que algunos medicamentos actúan atenuando los síntomas en enfermedades que cursan con un componente inflamatorio, a través de su acción anticomplementaria. Al ejemplo de la bilis de buey antes mencionado debe agregarse el del extracto de raíz de *Glycyrrhiza glabra* (regaliz). Sus propiedades antiinflamatorias y antialérgicas se atribuyen a uno de sus principales componentes, el ácido  $\beta$ -glicirretínico. En un estudio reciente, Kroes y col. (1997) demostraron que este componente, de estructura esteroidea, posee la capacidad de inhibir la activación del C por la vía clásica. Esta propiedad resultó estrictamente dependiente de la estructura conformacional del compuesto, ya que el isómero alfa no mostró propiedades anticomplementarias. Posteriormente, un estudio mecanístico reveló que el ácido  $\beta$ -glicirretínico actúa a través de sus propiedades modulatorias sobre el componente C2 del sistema del C.<sup>13</sup> Por otra parte, la inhibición terapéutica de la cascada del C a nivel de C5 con anticuerpos específicos puede impedir la formación del potente péptido anafilotóxico y quimiotáctico C5a atenuando las reacciones inflamatorias mediadas por C.<sup>14</sup> Al respecto, en un modelo murino de lupus eritematoso sistémico se demostró que la terapia con anti-C5 monoclonal resultaba en una disminución significativa de la progresión de la glomerulonefritis lúpica y en un marcado aumento de la sobrevivencia de los animales.<sup>15</sup> Finalmente, teniendo en cuenta que la actividad anti-C5 es retenida por el fragmento variable del anticuerpo, surge la posibilidad de diseñar pequeñas moléculas de características análogas a estas secuencias peptídicas con actividad antiinflamatoria.<sup>16</sup> Así, el estudio de la modulación de las propiedades inflamatorias del C representa un campo atractivo y poco explorado aun para el tratamiento de diversas enfermedades. Nuestra contribución en particular abre una expectativa sobre la posibilidad de explotar la interacción de moléculas pequeñas con la subunidad C1q, punto clave en el disparo de la activación del C por la vía clásica. La estructura de la BR puede ser un marco de referencia inicial.

### Agradecimientos

Los autores desean expresar su gratitud a los Dres. Guillermo Picó, José M. Pellegrino, Bibiana Nerli y Diana Romanini por su generosa colaboración. Los estudios informados en el artículo fueron realizados con el apoyo de Universidad Nacional de Rosario, CONICET, ANPCyT y Fundación Antorchas, Argentina.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tomlinson S. Complement defense mechanisms. *Curr. Opin. Immunol.* 1993; 5: 83-89.
2. Tenhunen R, Marver H, Schmidt R. The enzymatic catabolism of hemoglobin: Stimulation of microsomal heme oxygenase by hemin. *J. Lab. Clin. Med.* 1970; 75: 410-421.
3. Nakagami T, Toyomura K, Kinoshita T y col. A beneficial role of bile pigments as an endogenous tissue protector: Anti-complement effects of biliverdin and conjugated bilirubin. *Biochim. Biophys. Acta.* 1993; 1158: 189-193.
4. Mora M, Bari S, Awruch J. In vivo studies of hepatobiliary excretion of bilirubins. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997; 7: 1249-1254.
5. Arriaga S, Mottino A, Almará A. Inhibitory effect of bilirubin on complement-mediated hemolysis. *Biochim. Biophys. Acta.* 1999; 1473: 329-336.
6. Arriaga S, Almará A, Mottino A. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 64: 741-744.
7. Agarwal B. Autoimmune hemolytic anemia. *Indian J. Pediatr.* 1998; 65: 663-668.
8. Trepo C, Robert D, Motin J y col. Hepatitis B antigen (HBsAg) and/or antibodies (anti-HBs and anti-HBc) in fulminant hepatitis: pathogenic and prognostic significance. *Gut.* 1976; 17: 10- 13.
9. Ikeda T, Kurebayashi Y. A rat model of acute liver necrosis induced by a monoclonal antibody to liver-specific antigen and complement. *Hepatology.* 1991; 13: 1152-1157.
10. Demetris A, Jaffe R, Tzakis A y col. Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers. *Am. J. Pathol.* 1988; 132: 489-502.

11. Kourilsky O, Leroy C, Peltier A. Complement and liver cell function in 53 patients with liver disease. *Am. J. Med.* 1973; 55: 783-790.
12. Drew J, Arroyave C. The complement system of the newborn infant. *Biol. Neonate.* 1980; 37: 209-217.
13. Kroes B, Beukelman C, Van Den Berg A y col. Inhibition of human complement by [beta]- glycyrrhetic acid. *Immunology.* 1997; 90: 115-120.
14. Muller-Eberhard H. Molecular organization and function of the complement system. *Annu. Rev. Biochem.* 1988; 57: 321-357.
15. Wang Y, Rollins S, Madri J y col. Anti-C5 monoclonal antibody therapy prevents collagen- induced arthritis and ameliorates established disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92: 8955-8992.
16. Matis L, Rollins S. Complement-specific antibodies: Designing novel anti-inflammatories. *Nat. Med.* 1995; 1: 839-842.

---

## **TRASPLANTE DE HIGADO DE DONANTE ADULTO VIVO EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR. CONSECUENCIAS Y RESULTADOS A LARGO PLAZO**



**Columnista Experto de SIIC**  
**Dr. Gabriel E. Gondolesi**

Surgical Director of Intestinal Transplant, Pediatric and Adult Liver Transplant Surgeon . **Campo de especialización** Pediatric and Adult Liver Transplant

### **Introducción**

Los tratamientos habituales disponibles para el carcinoma hepatocelular (CHC) son la resección local y la ablación, pero la cirrosis y la presentación multicéntrica excluyen en algunos pacientes la posibilidad de resección.<sup>1,2</sup> El trasplante es la alternativa lógica en tales casos, ya que puede potencialmente curar tanto la cirrosis como el cáncer.<sup>8</sup> Sin embargo, la escasez de órganos cadavéricos aumenta la mortalidad de los que se encuentran en lista de espera como consecuencia de la progresión del tumor.<sup>7,8</sup> El trasplante de órgano de donante vivo (TODV) ofrece una fuente alternativa de órganos que pueden eventualmente reducir el tiempo de espera y de ese modo disminuir el número de pacientes excluidos de esta alternativa terapéutica debido al avance de la neoplasia.<sup>7,9</sup> Muchos centros, motivados por los resultados de nuestro estudio inicial en 27 enfermos con CHC que recibieron TODV, comenzaron a incluirlo como parte del enfoque terapéutico de los pacientes con el mismo diagnóstico.<sup>8,10</sup> Desde entonces hemos extendido nuestra muestra a 36 personas y analizamos nuevamente los resultados con un promedio de seguimientos de 450 días.<sup>11</sup>

### **Métodos**

Desde agosto de 1998 hasta febrero de 2002, 96 pacientes adultos recibieron TODV en nuestro programa; 36 (37.5%) tenían CHC como indicación primaria. La selección del donante y el receptor, así como su evaluación y seguimiento, se realizaron de acuerdo con el protocolo publicado previamente.<sup>2,12</sup> Se consignaron la edad y el sexo del paciente, enfermedad hepática subyacente, localización y tamaño del tumor, tratamientos previos al trasplante, puntaje de Child-Pugh, *status* de UNOS al momento del trasplante y tiempo de espera (medido como el número de días entre el momento en que se completó la evaluación del paciente y la fecha del trasplante). Las contraindicaciones fueron presencia de enfermedad extrahepática e invasión de la vena porta principal. La invasión intrahepática vascular no se consideró contraindicación para el tratamiento. Se efectuó laparotomía exploradora a los individuos con tumores mayores de 5 cm para descartar enfermedades extrahepáticas en el día del trasplante, antes de que se efectuase la anestesia del donante. Estos pacientes recibieron una dosis única de 10 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina endovenosa durante la operación, seguida por 6 ciclos de la misma droga, que se iniciaron un mes después de la intervención y por intervalos de 3 semanas, como describimos anteriormente.<sup>4,7</sup> Evaluamos la importancia del tamaño y número de los tumores, la ubicación, la invasión vascular (ninguna, microscópica o macroscópica) y el grado histológico, así como la recurrencia del tumor, en la sobrevida del paciente y del injerto. Los pacientes que murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante durante los primeros 40 días fueron excluidos del análisis de recurrencia. Para analizar variables pequeñas se recurrió al método de  $\chi$  cuadrado. Para evaluar sobrevida se utilizó

el método de Kaplan-Meir y la prueba del *log rank*. Se empleó el análisis de regresión del riesgo proporcional de Cox para el análisis multivariado utilizando aquellas condiciones que habían resultado significativas en el análisis univariado. Se consideró significativo el valor de  $p < 0.05$ .

### Tabla 1

#### Resultados

Se llevó a cabo el seguimiento de todos los pacientes del estudio hasta el 30 de agosto de 2003 o hasta la fecha del fallecimiento. La media y la mediana fueron 779 ? 509 y 863 días, respectivamente. Cuatro pacientes recibieron injertos de lóbulo izquierdo y 32 de lóbulo derecho. El tiempo promedio entre el fin de la evaluación completa del paciente y el TODV fue de 62 días, en comparación con los 459 necesarios en los casos de individuos con CHC que recibieron órganos cadavéricos, en el mismo período de tiempo ( $p = 0.0001$ ). En 19 de los 36 trasplantados (53%), los tumores reunían sobradamente los criterios de Milán, sobre los cuales se basa la prioridad para el trasplante cadavérico. En la tabla 2 se detallan las complicaciones sufridas por los trasplantados. Quince pacientes (41.6%) murieron: 8 (22%), por complicaciones relacionadas con el trasplante durante el posoperatorio (4 como consecuencia de sepsis provocada por filtración biliar; 1 por sepsis secundaria a ruptura de aneurisma micótico; 1 por sepsis posterior a trombosis de la vena porta; 1 por sepsis posterior a retrasplante que obedeció a la complicación con necrosis masiva del injerto por enfermedad venooclusiva; 1 por sepsis generada por neumonía aspirativa). Un paciente falleció 192 días después del trasplante debido a rechazo crónico; otro, 470 días después de retrasplante por recurrencia del CHC; ambos pacientes se hallaban libres de tumores al momento de su muerte. Un sujeto murió 555 días después del trasplante a causa de cáncer de pulmón pero sin rastros de CHC.

Tabla 2

Complicaciones	n
<b><u>Vía biliar</u></b>	
Filtración biliar	11
Estenosis biliar	2
<b><u>Complicaciones arteriales</u></b>	
Aneurisma micótico	2
Trombosis de la arteria hepática	1
<b><u>Complicaciones venosas</u></b>	
Trombosis de la vena porta	1
Enfermedad veno-oclusiva	1
<b><u>Complicaciones viscerales</u></b>	
Filtración anastomótica de la Y de Roux distal	1
Perforación colónica	1
Hemorragia (retrocava)	1
Síndrome de "Small-for-size"	1

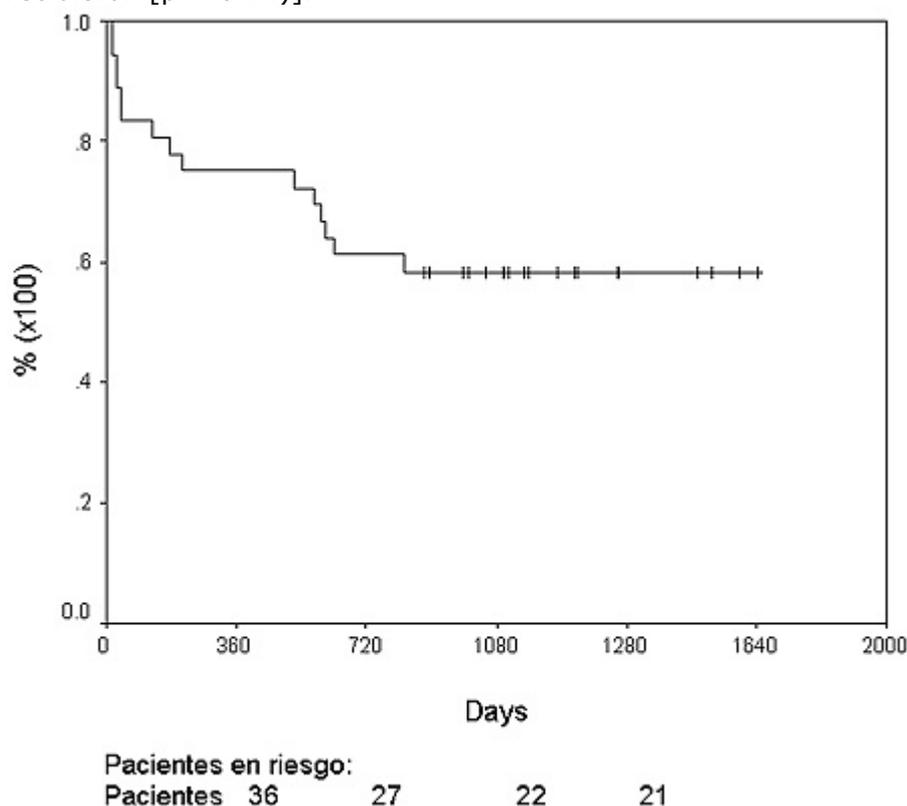
\*15 pacientes requirieron reoperación, inclusive 2 que fueron retransplantados

Siete individuos (19.4%) desarrollaron recurrencia de la neoplasia. El tiempo promedio de la recurrencia fue 312 ? 150 días. Cuatro fallecieron por este motivo a los 159, 533, 551 y 751 días, respectivamente. Tres personas con CHC recurrente están vivos en la actualidad, dos con recurrencia extrahepática (masa mediastínica y metástasis pulmonar) y uno con recurrencia intrahepática.

Tabla 3 Variables del Tumor y Sobrevida

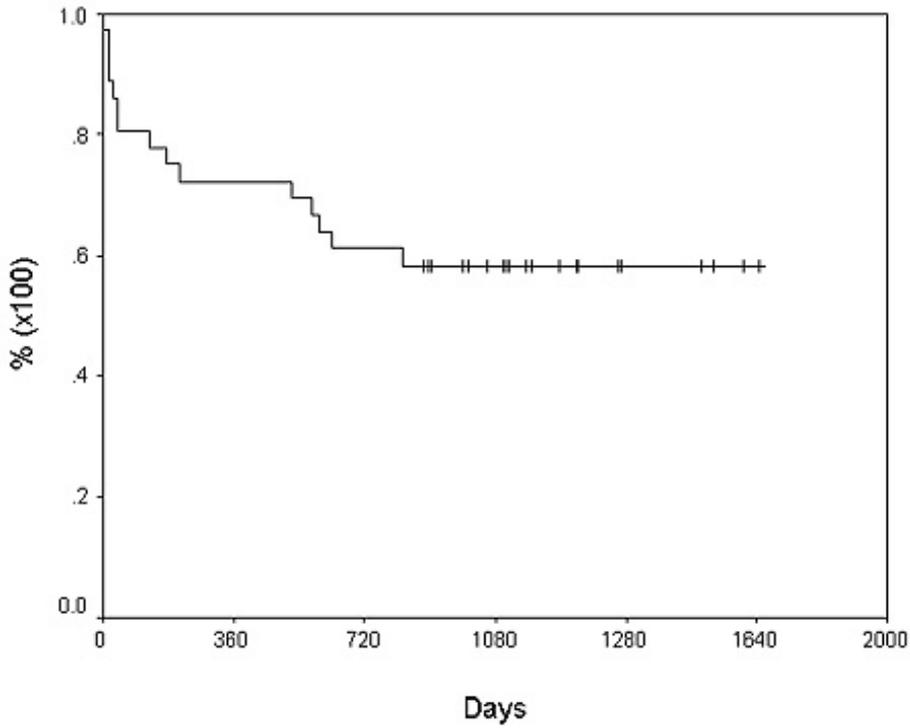
	Número	Log rank de sobrevida del paciente	Log rank Libre de recurrencia
Localización Lóbulo único Dos lóbulos	28 8	p = 0.1	p = 0.51
Número de tumores < 3 > 3	23 13	p = 0.22	p = 0.51
Tamaño ≤ 5 cm > 5 cm	21 15	p = 0.01	p = 0.54
Diferenciación Buena o Moderada Pobre	30 6	p = 0.03	p = 0.18
Invasión Vascular No Sí Micro Macro	21 15 15 6	p = 0.47 p=0.44	p = 0.92 p= 0.95
Quimioembolización No Yes	20 16	p = 0.87	p = 0.77

En el análisis univariado, el tamaño del tumor > 5 cm (p = 0.01) y la pobre diferenciación tumoral (p = 0.036) correlacionaron con la recurrencia observada. En el análisis multivariado (tabla 2) únicamente el diámetro del tumor > 5 cm predijo significativamente recurrencia y sobrevida del paciente (*log rank* = 0.005) (figura 1). El tratamiento pretrasplante no se asoció con menor grado de recurrencia (4/20 de recurrencia en pacientes sin tratamiento pretrasplante contra 3/16 que lo recibieron [p = 0.74]).

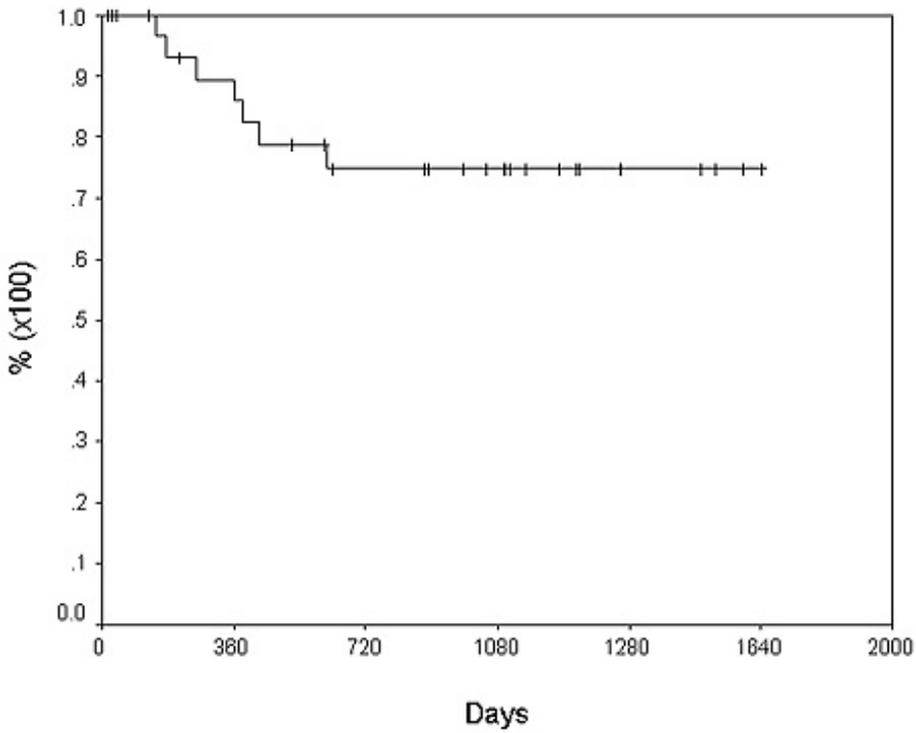


Sobrevida global de los pacientes.

La tasa de sobrevida global de los pacientes al primero y segundo año fue de 75% y 58%, respectivamente (figura 1), la del injerto en el mismo período de tiempo fue de 68% y 58% respectivamente (figura 2). La tasa de pacientes libres de recurrencia en el mismo lapso fue de 82% y 75%, respectivamente (figura 3).

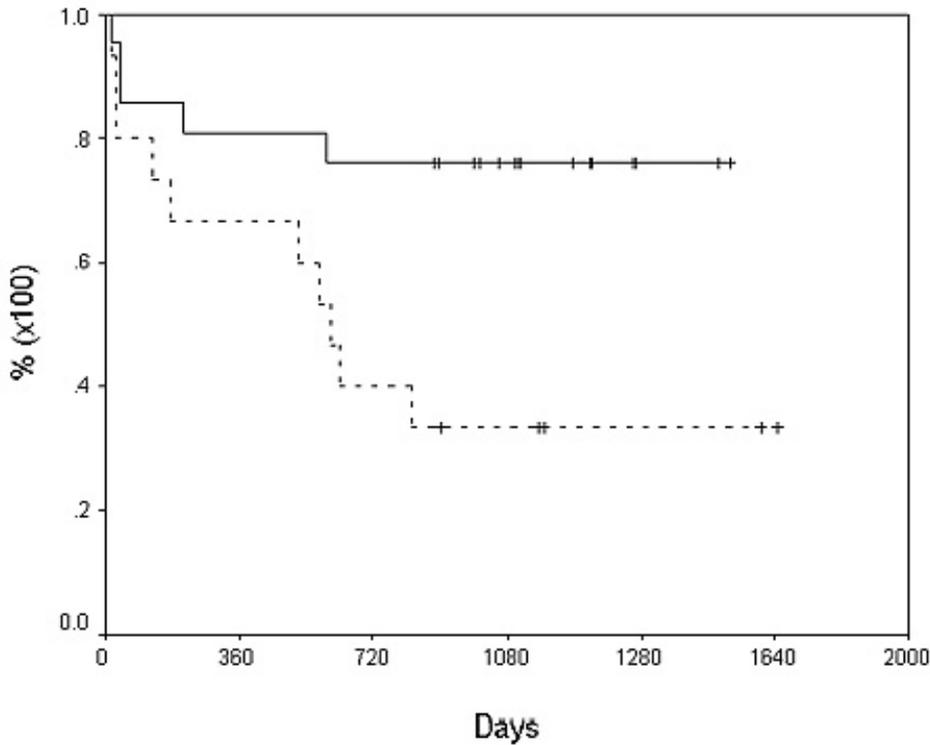


Sobrevida del injerto.

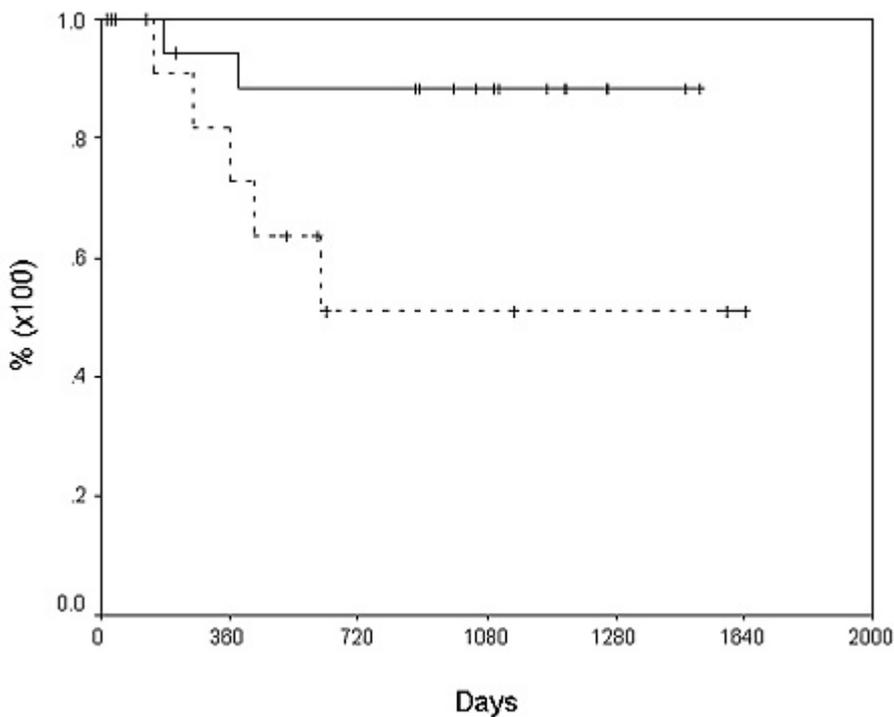


Pacientes en riesgo:  
 Pacientes 36      31      29      29

Pacientes libres de recurrencia.



Sobrevida global de los pacientes por tamaño del tumor (< a 5 cm or > 5 cm).



Pacientes libres de recurrencia por tamaño del tumor (< a 5 cm or > 5 cm).

**Discusión**

En más del 90% de los casos el CHC se desarrolla cuando existe enfermedad previa en el hígado. Está bien documentado que en individuos con cirrosis y CHC no tratados la posibilidad de sobrevivir a los cinco años es cercana a 0.<sup>1,5</sup> Actualmente, el trasplante es la única alternativa terapéutica en casos de cirrosis y CHC irresecable, ya que combate potencialmente ambas enfermedades. En una serie de estudios de trasplantes en CHC, la elevada tasa de recurrencia arrojó resultados decepcionantes.<sup>3,6,13-14</sup> En 1996 Mazzaferro publicó los criterios para el trasplante de los pacientes con CHC que fueron aceptados mundialmente como base para establecer la prioridad en la lista de espera y que resultaron en una supervivencia comparable a la de pacientes no

oncológicos. El trasplante en pacientes con neoplasias que reúnen los criterios de Milán produce excelentes resultados; sin embargo, la prolongada espera de órganos cadavéricos genera que muchos enfermos, que en principio eran candidatos aptos, finalmente sean excluidos debido a la progresión del tumor. El TODV proporciona una fuente alternativa de órganos que, para aquellos que encuentran donante compatible, permite eliminar el riesgo asociado a la larga espera. En nuestro programa se realizó el 29% de procedimientos utilizando donante vivo en pacientes con CHC comparados con el 20% de trasplantes cadavéricos. El estudio inicial documentó excelentes resultados en 27 casos aunque con un período de seguimiento breve. El presente extiende aquella serie. En la actualidad, con seguimiento promedio mayor de 800 días, observamos un total de 7 casos de recurrencia tumoral, que es similar al obtenido en pacientes que recibieron trasplantes cadavéricos. El análisis multivariado demostró que el aumento del diámetro del tumor en más de 5 cm se vincula con aumento de recurrencia, de acuerdo con los criterios de Milán. No obstante, en 19 personas de nuestro ensayo, cuyos tumores excedían esos parámetros, la ausencia de recurrencia ascendió al 75% a los dos años del trasplante. Algunos informes recientes indican subconjuntos de pacientes cuyos tumores exceden los criterios de Milán pero que todavía tienen pronóstico favorable, como pacientes con tumores > 7 cm, sin invasión vascular ni bajo grado de diferenciación.<sup>4,16</sup> El TODV debería ser particularmente aplicable en dichos casos. Para el grado de que el TODV sea realizado en pacientes que de otro modo tendrían indicación de injertos cadavéricos, el acceso a la posibilidad del trasplante se verá favorecido en quienes no posean donante vivo disponible.

### Conclusión

Ofrecer TODV a pacientes con CHC aumenta la complejidad para el candidato al trasplante, el donante y el equipo médico. Los presentes resultados confirman que se trata de una opción válida para enfermos con tumores que reúnen los criterios de Milán, lo que permite el trasplante oportuno y ahorrar los escasos órganos cadavéricos para aquellos pacientes que carecen de donante vivo disponible. Es necesaria una serie más extensa para obtener datos definitivos sobre esta oportunidad para los pacientes con neoplasias más avanzadas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology* 1992; 15: 948- 63
2. Calvet X, Bruix J, Bru C, Gines P, Vilana R, Sole M, Ayuso MC, Bruguera M, Rodes J. Natural history of hepatocellular carcinoma in Spain. Five year's experience in 249 cases. *J Hepatol* 1990;16:6-72.
3. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 14:728-729.
4. Roayaie S, Frischer J, Emre S, Fishbein T, Sheiner P, Sung M, Miller C, Schwartz M. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 cm. *Ann Surg* 2002, 235:533-539.
5. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, Rigamonti A, Barbara C, Grigioni W, Mazziotti A, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132- 137
6. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
7. Gondolesi G, Muñoz L, Matsumoto C, Fishbein T, Sheiner P, Emre S, Miller C, Schwartz M. Hepatocellular Carcinoma: A prime indication for living donor liver transplantation. *J Gastrointestinal Surg* 2002, 6:102-107.
8. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Md, Sala M, Bru C, Rodes J, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Results of a restrictive policy. *Hepatology* 1996; 24: 350A
9. Miller C, Gondolesi G, Florman S, Muñoz L, Matsumoto C, Yoshizumi T, Artis T, Fishbein P, Sheiner P, Kim-Schluger L, Schiano T, Emre S, Schwartz M. One hundred and nine living donor liver transplants in Adults and Children. A single center experience. *Annals of Surgery* 2001; 234:301-312.
10. Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, et al. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2003; 75 ( suppl 3): S37.
11. Schiano T, Kim-Schluger, Gondolesi G, Miller C. Adult living donor liver transplantation: The hepatologist's perspective. *Hepatology* 2000; 33:3-10.
12. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, Morita M, Saisho H, Tsuchiya Y, Okuda K. Natural

history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis: a study in 22 patients. *Gastroenterology*, 1986, 90: 289- 298.

13. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus trasplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993; 218:145-151.
14. Tan K, Rela M, Ryder S, Rizzi P, Karani J, Portmann B, Heaton N, et al. Experience of orthotopic liver trasplantation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma less than 8 cm in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1995; 82:253-256.
15. Yao F, Ferrel L, Bass N, Watson J, Bachetti P, Venook A, Ascher N, Roberts J. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma : expansion of tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33:1394-1403.
16. MorimotoT, Yamoaka Y, Tanaka K, Ozawa K. Quality of life among donors of liver trasplants to relatives. *N Engl J Med* 1993;329:363-364.
17. Kim-Schluger L, Florman SS, Schiano T, Scheiner PA, Emre S, Fishbein T, et al. Donor quality of life after adult liver trasplant donation. *Transplantation*, in press.

---

Trabajos Distinguidos, Gastroenterología , integra el Programa SIIC-Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAG) de Educación Médica Continuada