



Artículo de revisión

Consideraciones prácticas y fisiológicas de la regeneración hepática en el trasplante

Physiological and practical considerations on liver regeneration after liver transplantation

Erian Jesús Domínguez MD^a
Karina Sofía Domínguez MD^b
Carmen María Cisneros MD^c
Luis Roberto Piña MD^c

^aCirugía General, Universidad de Valencia, España.

^bFisiología Normal y Patológica, Universidad de Ciencias Médicas Santiago de Cuba.

^cCirugía General, Hospital Provincial Saturnino Lora Torres, Cuba.

RESUMEN

La regeneración hepática ha sido uno de los procesos más estudiados en la medicina al ser el hígado un órgano altamente importante y complejo del organismo, asiento de múltiples enfermedades y expuesto por su ubicación anatómica a los traumatismos. El trasplante hepático se ha convertido en uno de los procedimientos más frecuentes en la trasplantología de órganos, por lo que el conocimiento de los aspectos básicos de esta técnica terapéutica y el estudio de los mecanismos histológicos y fisiológicos vinculados con la regeneración hepática es fundamental para lograr un resultado satisfactorio. Se realizó un estudio exploratorio de la bibliografía vinculada con el tema, con el objetivo de exponer aspectos esenciales y actualizados vinculados a las modificaciones fisiológicas y la respuesta orgánica ante el trasplante hepático, además de algunas características clínicas prácticas en este procedimiento.

Palabras clave: regeneración hepática, trasplante de hígado.

© 2019 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: octubre 31 de 2018
Fecha aceptado: junio 13 de 2019

Autor para correspondencia:
Dr. Erian Jesús Domínguez
erianominguez84@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.v28.n3.2019.955

ABSTRACT

Liver regeneration has been the focus of intense study in medicine given the liver is a very important and complex organ, affected by multiple illnesses and vulnerable for injury due to its fixed position. Liver transplantation has become one of the most frequent transplantation procedures, thus, knowledge on the basic aspects of this therapeutic technique and the study of the histological and physiological mechanisms linked to liver regeneration is critical to achieve a satisfactory outcome. An exploratory research of the bibliography on this topic was conducted aiming to expose essential and updated aspects related to the physiological modifications and immune response after liver transplantation, and some practical clinical features of this procedure.

Key words: liver regeneration, liver transplant.

© 2019 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El trasplante de hígado es un procedimiento quirúrgico para extirpar el hígado que ya no funciona en forma adecuada (insuficiencia hepática) y reemplazarlo con un hígado saludable de un donante vivo o fallecido.¹ Por lo general se reserva como una opción de tratamiento para personas que tienen complicaciones significativas debido a la enfermedad hepática crónica terminal. En casos poco usuales, puede producirse la insuficiencia repentina de un hígado previamente normal.^{1,2}

El hígado humano se regenera y vuelve a su tamaño normal poco después de la extirpación quirúrgica de parte del órgano. Esto permite que el trasplante de hígado con donante vivo sea una alternativa, pues no hay que esperar uno disponible proveniente de un donante fallecido.^{1,2}

La regeneración hepática (RH) es uno de los fenómenos biológicos más enigmáticos y fascinantes de la escala animal. La rápida restauración del volumen y de la función hepática tras una hepatectomía mayor (> 70 %) o un daño hepatocelular severo y su estricta regulación en el inicio y en el cese de la regeneración, es una propiedad exclusiva del hígado.³⁻⁵

En 2017 se llevaron a cabo 135.860 trasplantes en todo el mundo, es decir, 9000 más que el año anterior. Esto supone un aumento de 7,2%, según datos del registro mundial. De todos los realizados 89.823 fueron de riñón, 30.352 de hígado, 7.626 de corazón, 5.497 de pulmón, 2.342 de páncreas y 220 de intestino.⁶⁻⁷

España sigue siendo líder en esta materia cuando se analizan los índices de trasplantes realizados por millón de población. En 2017, se alcanzó una tasa de 113,4 trasplantes por millón, por encima de la media europea situada en 66,9 y superior a la de Estados Unidos de 109,7.⁶⁻⁷

Con el aumento del número de pacientes trasplantados, la innovación y el diseño de nuevas técnicas terapéuticas se hacen evidentes y obligatorios. La investigación sobre la regeneración hepática constituye el eslabón fundamental en el éxito del trasplante hepático, por lo que el principal objetivo de la presente investigación redonda en exponer aspectos esenciales y actualizados vinculados con las modificaciones

fisiológicas y la respuesta orgánica ante el trasplante, además de algunas características clínicas prácticas en este procedimiento.

DESARROLLO

El hígado es un órgano multifuncional de fisiología compleja destacando sus funciones vasculares almacenamiento de hasta 10% del volumen circulante de sangre y filtración sinusoidal mediante el rol de las *macrophagocytus stellatus* o células de Kupffer); metabólicas propias del rol de los hepatocitos en el metabolismo de proteínas, grasas, hidratos de carbono y otros, y secretoras y excretoras encargadas de la formación de bilis; es asiento potencial de lesiones tumorales quísticas y sólidas; benignas y malignas primarias y secundarias.^{8,9}

Los ocho segmentos anatómicos del hígado se delimitan por la distribución del sistema venoso hepático y portal. Además, cada segmento tiene un flujo vascular y drenaje biliar independiente. Por consiguiente, es posible eliminar uno o más segmentos sin interrumpir el flujo sanguíneo ni biliar de los segmentos restantes.⁹

En líneas generales, todos los pacientes con una enfermedad hepática crónica o aguda de cualquier etiología, en los que hayan fracasado las alternativas terapéuticas, no presenten contraindicaciones y cuya esperanza de vida sea inferior a la que se prevea tras el procedimiento, deben ser valorados como posibles candidatos a trasplante. Sin embargo, este número es superior al de donantes, por lo que es necesario establecer unas indicaciones precisas y un sistema de selección y priorización que garanticen un acceso justo y equitativo a la lista de espera.¹⁰ Conocer el volumen necesario para cubrir los requerimientos metabólicos del receptor y al mismo tiempo no dañar al donador (en caso de donante vivo), es el punto de partida principal para el éxito de la intervención.¹¹

La valoración de la volumetría determinada por tomografía computarizada se considera como el gold standard para la evaluación del volumen del hígado residual. Presenta, sin embargo, algunos problemas como la dificultad para trazar el contorno, los problemas para realizar esto en presencia de lesiones múltiples, pero probablemente lo más importante es la discrepancia que puede existir entre el volumen y la calidad funcional del parénquima residual. Se ha determinado que en un hígado sano es posible dejar un volumen de 20-25% del parénquima, lo que equivale a 2 segmentos. Además de la cantidad de parénquima que permanece, la calidad funcional de este es determinante para el pronóstico, el cual está a su vez muy relacionado con la patología existente. En presencia de condiciones que deterioran la funcionalidad, como la presencia de esteatosis o el antecedente de quimioterapia previa, la resección debiera limitarse a dejar un volumen de 30-60% y de 40-70% en presencia de cirrosis establecida. Debe resaltarse que los volúmenes reportados y propuestos se basan en criterios arbitrarios, a veces difíciles de comparar de una serie con otra, pudiendo llegar hasta valores tan bajos como 10%.^{2,4,12,13}

Cuando no se cumple con este mínimo de volumen hepático residual, existe el riesgo de un mal funcionamiento del injerto conocido como síndrome del injerto pequeño (SIP) y caracterizado por un mayor daño en los hepatocitos, retraso en las funciones de síntesis, colestasis prolongada, menor sobrevida del injerto y mayor riesgo de sepsis. Clínicamente se observa un incremento de la ascitis, de la incidencia de sangrado gastrointestinal y distensión abdominal por meteorismo, lo cual es compatible con un incremento de la presión portal, que cuando es mayor de 20 mm Hg en los primeros días posoperatorios, la morbilidad es mayor y el pronóstico del injerto es malo. Pareciera ser que no sólo la cantidad de hepatocitos es importante, sino también la hiperperfusión portal que conlleva a lesiones microvasculares.¹¹

La RH es el fundamento de aplicaciones clínicas, como las resecciones hepáticas extensas (> 70% del parénquima hepático o cinco segmentos), el trasplante segmentario de cadáver (*split liver transplantation*) o de donante vivo, las hepatectomías secuenciales, la embolización portal aislada o asociada con transección hepática "in situ", el soporte artificial temporal en la insuficiencia hepática aguda y de las posibles aplicaciones clínicas de la terapia celular.¹⁴⁻¹⁶

La regeneración hepática se inicia de manera inmediata. Estudios de modelos en roedores demostraron que después de una resección hepática, los hepatocitos se empiezan a replicar en las primeras 24 horas. Hasta ahora las evidencias indican que son los hepatocitos diferenciados los que se replican después de la resección.¹¹ La regeneración tanto en el donador como en el receptor continúa hasta restablecer la masa hepática ideal. Estudios de resonancia magnética nuclear demuestran que el hígado se regenera casi por completo después de sólo dos semanas. La masa del lóbulo derecho trasplantado y del remanente izquierdo se incrementa cerca de 100% en siete días después de la cirugía, sugiriendo que la suma de factores únicos

en el trasplante (isquemia/reperfusión e inmunosupresión) no afecta en forma significativa este proceso. Algunos experimentos muestran que la isquemia precondicionada en el hígado del ratón disminuye la apoptosis y aumenta la sobrevida del animal sometido después a una isquemia hepática prolongada. Este estímulo pareciera también acelerar la regeneración hepática en roedores.^{11, 13}

Muchas de las citocinas, factores de crecimiento y oncogénicos que se estimulan en la replicación de hepatocitos también se expresan en el hepatocarcinoma (HCC), además la actividad de la replicación celular se ha relacionado con el desarrollo de nódulos displásicos. Hasta ahora existe la duda si esto puede provocar el desarrollo de neoplasias en el donador o en el receptor (en especial ante el diagnóstico de HCC).^{11,13}

En el trasplante entre vivos se ha descrito que la regeneración del injerto en el receptor es más veloz que la del hígado remanente en el donante y que los injertos más pequeños ($\leq 30\%$ del volumen estándar del hígado) regeneraban más rápido que los injertos mayores ($\geq 40\%$, considerado este como el mínimo aceptable). Este patrón es similar a la respuesta fisiológica al estrés o al daño tisular.^{14,16}

La regeneración depende de dos sistemas celulares compuestos por hepatocitos y células madre o células ovoides precursoras. Los hepatocitos como primera línea de respuesta ante el daño y las células madre como un compartimiento de reserva.¹⁷

Los hepatocitos constituyen el 80% de la población hepática. Tienen una distribución heterogénea según sea la expresión de sus genes y su función metabólica, y esta distribución se mantiene después de la regeneración debido a diferencias en el flujo sanguíneo y la disponibilidad de nutrientes dentro de la arquitectura hepática normal. Estas células tienen una vida media relativamente larga y una gran capacidad de división por mitosis, lo que le confiere al hígado poder regenerativo cuando se pierde parte del parénquima por procesos hepatotóxicos, enfermedad o cirugía.¹⁸

Las células ovoides se encuentran normalmente en un estado quiescente y poseen gran capacidad de proliferación; se localizan en los canales de Hering en el hígado adulto normal e invaden el parénquima completo y a medida que ellas proliferan se observan hepatocitos pequeños altamente basófilos.¹⁸

Las células de Kupffer participan en este proceso mediante la fagocitosis de partículas extrañas, extracción de endotoxinas y otras toxas de la sangre, así como en la modulación de la respuesta inmunitaria pues actúan como células presentadoras de antígeno. Las células estelares hepáticas tienen como actividad fundamental eliminar y detoxificar agentes exógenos y endógenos, en particular el lipopolisacárido bacteriano, potente inductor de inflamación. Participan en la activación de otras a través de citocinas y de factores de crecimiento, los cuales van a generar la expresión diferencial de las proteínas de la matriz extracelular.¹⁹

Dentro de los componentes humorales que intervienen en la regeneración hepática se identifican dos vías básicas en este

proceso. La primera es la de las citocinas, las cuales además de guiar a los hepatocitos a entrar al ciclo celular, son las encargadas de hacerlos sensibles al efecto mitogénico de los factores de crecimiento.¹⁹ La segunda es la vía de los factores de crecimiento, la cual después de 12 a 15 horas aproximadamente, es responsable de la progresión a la fase S, en la cual hay síntesis de ADN; pasadas seis a ocho horas se inicia la fase G2 y la fase M, es decir, la mitosis.¹⁹

Se mencionó antes que la velocidad de regeneración que alcanza la porción trasplantada es mayor que el remanente en el donante. Se ha encontrado que los receptores pueden alcanzar una masa de tejido hepático casi normal en tan sólo un mes. No se sabe con precisión cuál es la razón de este fenómeno. Además de la falta de señales que estimulen el crecimiento, también se ha reconocido la importancia del sistema inmune y la respuesta inflamatoria en la proliferación rápida del injerto, esta última dada por la presentación antigénica aloinmune y la reperfusión luego del tiempo de isquemia. Se ha propuesto también la hipótesis de que los hepatocitos disminuyen sus antígenos, ya que hay una baja diferenciación mientras se están replicando, lo que permite regular la respuesta inmune y evitar el rechazo. En este orden de ideas y reconocida la importancia de la IL-6 y el FNT en la regeneración, la inmunosupresión con glucocorticoides puede reducir la capacidad de regeneración. Sin embargo, los agentes inmunosupresores inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina y los protocolos de tratamiento, divididos en inducción, mantenimiento y tratamiento del rechazo, permiten aceptar el órgano sin afectar de manera notable el proceso de regeneración.²⁰

Los estudios imagenológicos muestran restauración completa del volumen hepático en receptores de injerto del lóbulo derecho dentro de las 2 a 3 primeras semanas después del trasplante de donante vivo, a diferencia de lo planteado con el donante. Los estudios histológicos, por su parte, revelan que hay proliferación de hepatocitos en el periodo posterior al trasplante y también muestran una disminución en el número de espacios porta, lo que muestra que no hay una restauración real de la microarquitectura del hígado, a pesar de que el volumen sea restablecido. En cuanto a la valoración bioquímica, la función hepática muestra valores normales en las primeras semanas después del trasplante en el receptor, tanto de los niveles de las enzimas como los de la bilirrubina. Estos hallazgos sugieren que el órgano se adapta con el aumento de su masa de manera satisfactoria y sorprendente a su nueva microarquitectura.²⁰

Trasplante celular hepático (TCH) como alternativa terapéutica al trasplante hepático convencional

En el momento actual, el TCH constituye la mejor alternativa al TH ortotópico (THO), dados los resultados obtenidos.²¹ La base del TCH reside en la extraordinaria capacidad de regeneración que presenta el hígado en respuesta al daño celular de cualquier índole. El hígado se encuentra en condiciones normales en estado de reposo proliferativo y mantiene su

capacidad de división en respuesta a cualquier tipo de agresión tóxica, vírica o resección quirúrgica. La hepatectomía parcial es el modelo experimental más evidente de regeneración hepática que no se acompaña de lesión hepatocelular.²¹ La principal ventaja frente al TH es que no es un proceso quirúrgico mayor, con menor morbimortalidad y costo, y que es un tratamiento mucho menos invasivo.²¹

Ofrece la posibilidad de utilizar células de un único donante para varios receptores mediante la maximización de los recursos de donación y de efectuar el procedimiento de manera semiprogramada al poder criopreservar las células.²¹ En el TCH las células trasplantadas son funcionantes, capaces de mantener las funciones hepáticas hasta la obtención de un órgano; en determinados casos, al facilitar la regeneración hepática, sería posible la curación y constituir una alternativa al TH.²¹ Los resultados publicados por los diferentes grupos de trabajo respecto a su aplicación en determinadas metabopatías congénitas indican que se trata de un procedimiento eficaz como tratamiento «puente» e incluso como alternativa al ortotópico.²¹

CONCLUSIONES

La regeneración hepática es uno de los procesos más complejos y sorprendentes de la fisiología humana. Resulta en un conjunto de pasos secuenciales y ordenados con modificaciones celulares que provocan una recuperación extraordinaria y una nueva citoarquitectura hepática. Es el tema esencial de investigación en la trasplantología y la cirugía hepática.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Carrion AF, Martin P. Trasplante hepático. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger y Fordtran Enfermedades digestivas y hepáticas*. 10 ed. España: Elsevier; 2018. p. 1628-46.
2. American Liver Foundation. Liver transplant. American Liver Foundation [Internet]: New York; 2017 [citado 2018 junio]; Disponible en: <http://www.liverfoundation.org/abouttheliver/info/transplant/>.
3. Michalopoulos GK. Principles of liver regeneration and growth homeostasis. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(1):485-513. doi: 10.1002/cphy.c120014
4. Nevzorova Y, Trautwein C. Liver regeneration. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP, editors. *Zakim and Boyer's Hepatology: A textbook of liver disease*. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 20-35.
5. de Jonge J, Olthoff KM. Liver regeneration: Mechanisms and clinical relevance. In: Jarnagin W, editor. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 5 ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 87-101.
6. Organización Nacional de Trasplantes. Registro hepatico [Internet]. España: Organización Nacional de Trasplantes; 2016 [citado 2018 octubre 30]; Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>.
7. Council of Europe, Organización Nacional de Trasplantes. Newsletter Transplant International figures on donation and transplantation 2017. Council of Europe and Organización Nacional de Trasplantes; 2018. p. 80.
8. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. *Clin Anat*. 2014;27(5):764-9. doi: 10.1002/ca.22350.
9. Manterola C, del-Sol M, Ottone N, Otzen T. Anatomía Quirúrgica y Radiológica del Hígado. *Fundamentos para las Resecciones Hepáticas*. *International Journal of Morphology*. 2017;35(4):1525-39. doi: 10.4067/S0717-95022017000401525.
10. Martín-Mateos R, Rodríguez-Gandía M, Aicart-Ramos M, Martínez J. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático. *Medicine*. 2016;12(12):693-97.
11. Vilatobá M, Eckhoff DE, Contreras JL. Trasplante hepático de donador vivo adulto-adulto. *Revista de investigación clínica*. 2005;57(2):252-61.
12. Concha P, Jarufe C. Cirugía hepática: algunas consideraciones más allá de la técnica quirúrgica. *Rev Chil Cir*. 2017;69(1):89-93.
13. Hayashi H, Beppu T, Okabe H, Kuroki H, Nakagawa S, Imai K, et al. Functional assessment versus conventional volumetric assessment in the prediction of operative outcomes after major hepatectomy. *Surgery*. 2015;157(1):20-6. doi: 10.1016/j.surg.2014.06.013.
14. Cienfuegos JA, Rotellar F, Baixauli J, Martínez-Regueira F, Pardo F, Hernández-Lizoáin JL. Liver regeneration - The best kept secret: A model of tissue injury response. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2014;106(3):171-94.
15. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Annals of surgery*. 2012;255(3):405-14. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
16. Gupta S. Stem cells and hepatocyte transplantation. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP, editors. *Zakim and Boyer's Hepatology: A textbook of liver disease*. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 157-70.
17. Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature*. 2013;499(7459):481-4. doi: 10.1038/nature12271
18. Concepción Osorio M, Díaz Rojas PA. Volumen nuclear de hepatocitos de hígados sometidos a un factor estimulante humoral en ratones isogénicos línea IOR. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2013;32(1):83-92.
19. Concepción Osorio M, Rodríguez Amador. Factores que intervienen en la regeneración hepática. *Correo Científico Médico*. 2014;18(4):744-7.
20. Hoyos SI, Álvarez L, Jiménez JD, Muñoz JF. Regeneración hepática posterior al trasplante. *Rev Colomb Cir* 2008;23(3):156-61.
21. Pareja E, Cortés M, Martínez A, Vila JJ, López R, Montalvá E, et al. Trasplante celular hepático: un nuevo tratamiento en las enfermedades hepáticas. *Cirugía Española*. 2010;88(1):3-11.

