



Regeneración hepática posterior al trasplante

SERGIO IVÁN HOYOS, MD*, LORENA ÁLVAREZ, MD**, JUAN DAVID JIMÉNEZ, MD**,
JUAN FERNANDO MUÑOZ, MD**

Palabras clave: hepatopatías, hepatectomía, trasplante de hígado, regeneración hepática.

Resumen

Aunque existen muchos estudios sobre la regeneración hepática, la literatura coincide en que es un tema que aún debe ser explorado en búsqueda de nuevas respuestas que expliquen su comportamiento posterior a estímulos como la resección quirúrgica, la lesión y la pérdida de volumen, tanto en el remanente hepático de los donantes vivos, como en el injerto de los receptores.

Para que se lleve a cabo el proceso de regeneración hepática, es necesario el desarrollo de diversos eventos celulares, que involucran un doble sistema celular compuesto por un compartimiento de reserva y los hepatocitos. En el donante vivo, según lo previsto por la gran capacidad regenerativa de este órgano, se asume que la regeneración ocurre rápidamente con un remplazo completo de volumen

hepático; sin embargo, los donantes no tienden a recuperar el volumen inicial a pesar de restablecerse completamente la función hepática. En el receptor de donante vivo, son diversos los factores que intervienen para una adecuada regeneración, tales como el tiempo de isquemia, el tamaño del injerto, la respuesta inmune, la reperfusión y el lóbulo trasplantado; si esto se cumple favorablemente, la función se restablece, lo cual ocasiona un impacto positivo sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Introducción

El surgimiento de los trasplantes hepáticos con donante vivo emparentado, como una forma de superar la escasez de órganos, ha generado un interés renovado en el estudio de la regeneración hepática, tanto en el donante como en el receptor.

El fenómeno de “regeneración hepática” está fundamentado en un proceso de hiperplasia celular, en el cual la masa hepática compuesta por hepatocitos prolifera en respuesta a la disminución de volumen ^(1,2).

Luego de una lesión y pérdida de volumen en el hígado, los hepatocitos pueden adaptarse rápidamente en búsqueda del mantenimiento de sus funciones características y mantener la replicación celular, acorde con la demanda fisiológica ⁽³⁾, y no sólo garantizan el

* Cirujano de hígado, vías biliares y páncreas, Hospital Pablo Tobón Uribe; docente, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

** Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Fecha de recibo: 1 de marzo de 2008
Fecha de aprobación: 19 de mayo de 2008

reemplazo de la masa perdida, sino que también reconstruyen la arquitectura hepática original ⁽⁴⁾.

Nuestro objetivo es describir con la mayor claridad posible, fundamentados en la revisión de la literatura, el comportamiento fisiológico que explique esta regeneración hepática ⁽⁵⁾.

Regeneración hepática molecular en un hígado normal

El crecimiento del hígado adulto en su proceso de regeneración varía en tiempo de una especie a otra. En los humanos, hay un incremento rápido de masa hepática en los primeros siete días después del trasplante parcial y se completa en tres meses, aproximadamente ⁽⁶⁾.

Todo este proceso depende de dos sistemas celulares compuestos por hepatocitos y células madre (células ovas precursoras): los hepatocitos como primera línea de respuesta ante el daño y las células madre como un compartimiento de reserva. Los hepatocitos 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 ⁽⁷⁾. Estas células se encuentran normalmente en un estado quiescente y con gran capacidad de proliferación, alcanzando a realizar más de 70 series de replicación ⁽⁸⁾ y con 1000 células en mitosis en un momento dado en un adulto normal ⁽⁹⁾. Sin embargo, aunque la mayoría de los hepatocitos se encuentran involucrados en este proceso de replicación, con la edad su número disminuye, lo cual hace la regeneración más lenta y menos completa que en edades tempranas ⁽⁷⁾.

Las células madre, llamadas también “células hepatobiliares intermediarias”, se originan en los canales de Hering ^(10,11), tienen la capacidad de proliferar tanto durante una falla hepática aguda, como en enfermedades crónicas, incluyendo las últimas etapas de la cirrosis ⁽¹²⁾. El significado de esta proliferación es incierto, ya que en ellos la repoblación celular no lleva a la restauración de la función hepática ^(13,14).

Para que se lleve a cabo la regeneración hepática, los eventos celulares que ocurren no sólo están en

relación con los hepatocitos y la células madre, sino que también se encuentran desempeñando un papel importante las células no parenquimatosas, como las células de Kupffer, las células endoteliales y probablemente las células estrelladas; su papel es proporcionar las citocinas y los factores de crecimiento necesarios para la replicación de los hepatocitos mediante un proceso perfectamente sincronizado ⁽¹⁵⁾.

Después de una hepatectomía hay una rápida respuesta de genes que, aunque no están directamente relacionados con la proliferación celular, codifican para diferentes proteínas con diversas funciones necesarias en todo este proceso de regeneración hepática. Hay datos que han revelado que son 185 genes, aproximadamente, los que podrían estar involucrados en esta respuesta temprana, en la que los factores de transcripción, genes involucrados en el ciclo celular y en las señales de transducción, inflamación, remodelación de la matriz extracelular y metabolismo, son los responsables de la nueva proliferación hepática ⁽¹⁶⁾.

Se han identificado tres vías básicas en este proceso. La primera es la vía 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, como el factor de crecimiento de los hepatocitos (FCH), el factor de crecimiento transformante α (FCT α) y el factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina (FCE-UH), que son los de mayor importancia por su potente estimulación para la replicación en cultivo. Después de una hepatectomía parcial o una lesión hepática por tóxicos, todas las células que se encontraban en fase G0 del ciclo celular, casi inmediatamente siguen a la fase G1. Las principales citocinas involucradas en este proceso de regeneración son las moléculas proinflamatorias: el factor de necrosis tumoral (FNT) y la interleucina 6 (IL6), las cuales se ha demostrado que pueden ser esenciales para la regeneración hepática completa, según lo han mostrado algunos estudios experimentales en ratones modificados genéticamente ^(17, 18).

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 de 6 a 8 horas después, se inicia la fase G2 y la fase M, es decir, la mitosis ⁽¹⁹⁾. Durante toda esta fase inicial, los hepatocitos se replican,

por lo menos, una vez y cuando la proporción original masa-volumen se haya completado, los hepatocitos revierten a su estado quiescente (fase G0) y la regeneración hepática se detiene de una forma abrupta⁽²⁰⁾, por medio de señales aún no muy claras, que actúan dentro del mecanismo para la finalización de la replicación; sin embargo, parece lógico pensar que esto ocurra cuando la restauración de la función se haya realizado o cuando los factores que inician y mantienen la proliferación ya no sean suficientes o no estén presentes.

La IL6 y el factor de transcripción NFkB tienen funciones protectoras sobre el hígado y son importantes mediadores de la respuesta en la fase aguda. Después de una hepatectomía parcial, este segundo mediador, al ser bloqueado tanto en los hepatocitos como en las células no parenquimatosas, inhibe la replicación celular⁽²¹⁾.

De esta forma y con un panorama tan amplio, la regeneración hepática es un complejo proceso molecular que implica un correcto funcionamiento, la coordinación de la expresión de genes y una adecuada interacción entre cada una de sus vías.

Donante vivo de hígado

Todo donante vivo, tras donar un porcentaje de su hígado, confía en que se repondrá aquella masa perdida según lo previsto por los estudios médicos sobre la gran capacidad regenerativa de este órgano. No obstante, falta por responder cuándo el hígado crecerá y restablecerá totalmente su función. La comunidad médica asume que la regeneración ocurre rápidamente en estos donantes, con un remplazo completo del volumen hepático. Sin embargo, los donantes no tienden a recuperar el volumen inicial de su hígado ni siquiera pasado un año⁽²²⁾. Este dato sugiere, a partir del resultado arrojado por toda una serie de reportes clínicos, que la porción residual del hígado en el donante vivo crece más lentamente que la porción trasplantada y, además, tan sólo se recupera hasta el 85% de la masa hepática original^(23,24). La razón para la diferencia de crecimiento es desconocida. Quizá se deba a que la función hepática en el donante se normaliza por completo después de un mes de la resección sin necesidad de recuperar el volumen inicial y, al recuperarse la función, se produzca la ausencia de señales estimuladoras del crecimiento⁽⁴⁾.

En realidad, la función hepática parece restablecerse en 10 días, aproximadamente, después del trasplante con la normalización de los valores del perfil bioquímico; pero, la verdad es que la reserva funcional de la porción residual del hígado está constantemente activa y el retorno a la función base es más prolongada⁽²⁵⁾. El tiempo durante el cual la función de los hepatocitos se recupera es menor cuando se dona el lóbulo hepático izquierdo que el lóbulo derecho⁽²⁶⁾. Es más notorio el crecimiento compensador del hígado en el receptor de un lóbulo hepático derecho, que el crecimiento de quien donó este lóbulo, lo cual se ha documentado con el uso de la tomografía^(22,24,27).

Receptor de donante vivo

Uno de los aspectos más importantes en este proceso es el establecer el volumen mínimo de masa hepática que requiere el receptor para poder suplir las funciones del hígado. Diversos factores adicionales tienen relación con este buen funcionamiento; el tiempo de isquemia fría y caliente, la lesión por reperfusión e, incluso, la inmunosupresión⁽²⁸⁾.

La isquemia fría, que es un condicionante muy importante en los trasplantes de órganos, es un factor que se puede controlar de manera importante en los donantes vivos, ya que éste es un trasplante electivo, en el cual se controlan todas las variables de tiempo, lo cual favorece la respuesta de los hepatocitos^(29,30).

En relación con el tamaño del injerto, es necesario conocer el volumen que cumpla con las funciones en el receptor sin ocasionarle daño al donante. Los pacientes que reciben injertos de donante vivo deben recibir una cantidad suficiente de tejido hepático para que, además de lograr una regeneración satisfactoria, se pueda asegurar la homeostasis inicial. Un injerto pequeño para un receptor puede alcanzar una masa óptima de tejido hepático, mientras que un injerto grande para el receptor pequeño no crecerá, pudiendo sufrir, incluso, atrofia. Esto se debe a que el crecimiento del órgano se ve afectado por el contacto con otras estructuras⁽⁴⁾. Además, hay estudios experimentales del papel de la apoptosis en la disminución de la masa hepática en estos casos⁽³¹⁾. Lo ideal es que el injerto tenga el 1% de la masa corporal total, pero existen trabajos con masas hepáticas tan bajas como del 0,6% de la masa corporal, pero con riesgo de

comprometer la supervivencia, así mismo una masa hepática de gran tamaño, de más del 3% afecta la supervivencia a un año ⁽³²⁾.

El llamado injerto pequeño para la masa corporal del receptor se presenta cuando el tamaño es menor del 50% del volumen normal del hígado del receptor ⁽³⁰⁾. En estos casos no se induce el ciclo celular de crecimiento, probablemente porque hay daño del parénquima e insuficiencia, tanto metabólica como de síntesis ^(32,33). Se ha demostrado que el volumen de masa hepática que proporciona el lóbulo derecho es suficiente para un receptor adulto, ya que cuando se trasplanta el lóbulo izquierdo los resultados no han sido comparables en los trasplantes para adultos; un factor clave es la selección del receptor adecuado para el lóbulo derecho, con base en la relación entre el volumen del injerto y la masa corporal del receptor ⁽³⁴⁾.

Ya habíamos mencionado que la velocidad de regeneración que alcanza la porción trasplantada, es mayor que la de la porción remanente en el donante ⁽²³⁾. Se ha encontrado que los receptores pueden alcanzar una masa de tejido hepático casi normal en tan sólo un mes ^(6,23). 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 ⁽²⁸⁾. 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 ⁽³⁰⁾. 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 notablemente el proceso de regeneración ⁽³⁵⁾.

Los estudios imaginológicos 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 ^(6,23), 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 demuestra que no hay una restauración real de la microarquitectura del hígado, a pesar de que el volumen sea restablecido ⁽³⁶⁾. 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 AST, ALT y TP como los de la bilirrubina ⁽⁶⁾. Estos hallazgos sugieren que el órgano se adapta con el aumento de su masa de manera satisfactoria y sorprendente a su nueva microarquitectura.

Hepatic regeneration following liver transplant

Abstract

Even though studies abound regarding hepatic regeneration, the literature coincides in that this thematic needs to be further explored in pursuit of new answers to explain the responsive behavior to stimuli such as surgical resection, injury, and loss of volume, both in the remaining hepatic tissue in the living donor and in the hepatic graft in the recipient.

In order for the regeneration process to take place, it is necessary to develop diverse cellular events, including a double cellular system composed by a reserve compartment and the hepatocytes. In the live donor, according to the grand regenerative capacity of this organ, it can be assumed that regeneration occurs rapidly to achieve complete volume replacement; nevertheless, donors do not tend to recuperate the initial liver volume, in spite of complete recovery of normal hepatic function. Diverse factors intervene in the recipient of a living

donor for an adequate regeneration, such as time of ischemia, size of the graft, immune response, reperfusion, and the transplanted lobe; if all this occurs favorably, function is restored, with positive impact on the survival rates and the patients' quality of life.

Key words: liver disease, hepatectomy, liver transplantation, liver regeneration.

Referencias

1. TAUB R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev.* 2004;5:847.
2. FAUSTO N, WEBBER E. Liver regeneration. En: Arias I, Boyer J, Fausto N, Jakoby W, Schachter D, Shafritz D, editors. *The liver: biology and pathobiology.* New York: Raven Press; 1994; 1059-84.
3. OLTHOFF KM. Hepatic regeneration in living donor liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2003;9:535-41.
4. FAUSTO N, RIEHLE K. Mechanisms of liver regeneration and their clinical implications. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12:181-9.
5. GAZZANIGA GM, CAPPATO S, BELLI FE, BAGAROLO C, FILAURO M. Assessment of hepatic reserve for the indication of hepatic resection: how I do it. *J Hepatobil Pancreat Surg.* 2005;12:27-30.
6. MARCOS A, FISHER R, HAM J, SHIFFMAN M, SANYAL A, LUKETIC V. Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2000;69:1375-9.
7. STEER C. Liver regeneration. *FASEB J.* 1995;9:1396-400.
8. OVERTURF K, AL-DHALIMY M, OU C, FINEGOLD M, GROMPE M. Serial transplantation reveals the stem-cell-like regenerative potential of adult mouse hepatocytes. *Am J Pathol.* 1997;151:1273-80.
9. DIEHL A, RAI R. Regulation of liver regeneration by pro-inflammatory cytokines. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996;11:466-70.
10. ROSKAMS T, THEISE N, BALABAUD C, BHAGAT G, BHATHAL P, BIOULAC-SAGE P, *et al.* Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers. *Hepatology.* 2003;39:1739-45.
11. THEISE N, SAXENA R, PORTMANN B, THUNG S, YEE H, CHIRIBOGA L, *et al.* The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology.* 1999;30:1425-33.
12. LIBBRECHT L, ROSKAMS T. Hepatic progenitor cells in human liver disease. *Sem Cell Dev Biol.* 2002;13:389-96.
13. ROSKAMS T, LIBBRECHT L, DESMET V. Progenitor cells in diseased human liver. *Sem Liver Dis.* 2003;23:396.
14. FALKOWSKI O, AN H, IANUS I, CHIRIBOGA L, YEE H, WEST A, *et al.* Regeneration of hepatocyte «buds» in cirrhosis from intrabiliary stem cells. *J Hepatol.* 2003;39:357-64.
15. GRISHAM J. A morphologic study of deoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in regenerating rat liver: autoradiography with thymidine-H. *Cancer Res.* 1962;22:842-9.
16. SU A, GUIDOTTI L, PEZACKI J, CHISARI F, SCHULTZ P. Gene expression during the priming phase of liver regeneration after partial hepatectomy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:11181-6.
17. YAMADA Y, KIRILLOVA I, PESCHON J, FAUSTO N. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;28:959-70.
18. CRESSMAN D, GREENBAUM L, DEANGELIS R, CILIBERTO G, FURTH E, POLI V, *et al.* Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science.* 1996;274:1379-83.
19. NELSEN C, RICKEIM D, TUCKER M, HANSEN L, ALBRECHT J. Evidence that cyclin D1 mediates both growth and proliferation downstream of TOR in hepatocytes. *J Biol Chem.* 2003;278:3656-63.
20. LABRECQUE D. Liver regeneration: a picture emerges from the puzzle. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:86-96.
21. CHAISSON ML, BROOLING JT, LADIGES W, TSAI S, FAUSTO N. Hepatocytespecific inhibition of NF- κ B leads to apoptosis after TNF treatment, but not after partial hepatectomy. *J Clin Invest.* 2002;110:193-202.
22. KAMEL I, ERBAY N, WARMBRAND G, KRUSKAL J, POMFRET E, RAPTOPOULOS T. Liver regeneration after living adult right lobe transplantation. *Abdom Imaging.* 2003;28:53-7.
23. POMFRET E, POMPOSELLI J, GORDON F, ERBAY N, PRICE L, LEWIS W, *et al.* Liver regeneration and surgical outcome in donors of right-lobe liver grafts. *Transplantation.* 2003;76:5-10.
24. HUMAR A, KOSARI K, SIELAFF T, GLESSING B, GOMES M, DIETZ C, *et al.* Liver regeneration after adult living donor and deceased donor split-liver transplants. *Liver Transpl.* 2004;10:374-8.
25. NADALIN S, TESTA G, MALAGO M, BESTE M, FRILLING A, SCHROEDER T, *et al.* Volumetric and functional recovery of the liver after right

- hepatectomy for living donation. *Liver Transpl.* 2004;10:1024-9.
26. JIN M, SHIMAMURA T, TANIGUCHI M, NAGASAKO Y, SUZUKI T, KAMIYAMA T, *et al.* Liver regeneration in living-donor liver transplantation. *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 2004;105:674-9.
 27. KAMEL I, KRUSKAL J, WARMBRAND G. Accuracy of volumetric measurements after right hepatectomy in potential donors undergoing living adult right lobe liver transplantation. *AJR.* 2001;176:483-7.
 28. OLTHOFF KM. Hepatic regeneration in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:S35-41.
 29. OLTHOFF K. Molecular pathways of regeneration and repair after liver transplantation. *World J Surg.* 2002;26:831-7.
 30. EMOND J, RENZ J, FERRELL L, ROSENTHAL P, LIM R, ROBERTS J, *et al.* Functional analysis of grafts from living donor. Implications for the treatment of older recipients. *Ann Surg.* 1996;224:544-54.
 31. KRAMS S, EGAWA H, QUINN M, VILLANUEVA J, GARCIA-KENNEDY R, MARTINEZ O. Apoptosis as a mechanism of cell death in liver allograft rejection. *Transplantation.* 1995;59:621-5.
 32. KIUCHI T, KASAHARA M, URYUHARA K, INOMATA Y, UEMOTO S, ASONUMA K, *et al.* Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation.* 1996;67:321-7.
 33. STARZL T, PUTNAM C, GROTH C, CORMAN J, TAUBMAN J. Alopecia, ascites, and incomplete regeneration after 85 to 90 per cent liver resection. *Am J Surg.* 1975;129:587-90.
 34. STRONG RW, FAWCETT J, LYNCH SV. Living-donor and split-liver transplantation in adults: right versus left-sided grafos. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10:5-10.
 35. NAGY P, KISS A, SCHNUR J, THORGEIRSSON S. Dexamethasone inhibits the proliferation of hepatocytes and oval cells but bile duct cells in rat liver. *Hepatology.* 1998;28:429.
 36. HUANG R, SCHIANO T, AMOLAT M, MILLER C, THUNG S, SAXENA R. Hepatocellular proliferation and changes in microarchitecture of rightlobe allografts in adult transplant recipients. *Liver Transp.* 2004;10:1461-7.

Correspondencia:
 SERGIO IVÁN HOYOS, MD
 Correo electrónico: shoyos@hptu.org.co
 Medellín, Colombia.



Revista Colombiana de Cirugía

Sitio en la Red: www.ascolcirugia.org

www.encolombia.com/rcirurgia.htm

www.imbiomed.com/index3.html