

Lourdes Rafael-Valdivia, Antoni Rimola
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. IDIBAPS, CIBEREHD. Barcelona

Introducción

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección de enfermedades terminales del hígado. Se estima que en el mundo se realizan actualmente 15.000-20.000 TH anuales. En nuestro entorno geográfico, las principales indicaciones de TH son las enfermedades relacionadas con el virus de la hepatitis C (VHC; cirrosis y hepatocarcinoma), que abarcan alrededor de la mitad de trasplantes, y, en menor medida, las hepatopatías alcohólicas. La supervivencia postrasplante es del 90% al año, 70% a los 5 años y 60% a los 10 años.

Los médicos del equipo de trasplante realizan el control y tratamiento post-TH a lo largo de toda la vida de los pacientes. No obstante, dado el progresivo incremento del número de pacientes trasplantados y la diversidad de problemas que presentan, es necesaria la participación de médicos ajenos a los programas de TH, especialmente gastroenterólogos y médicos de familia¹⁻⁵.

Inmunosupresión

Regímenes inmunosupresores en el TH

La inmunosupresión tiene por objetivo fundamental inhibir la respuesta del sistema inmune que ocasiona el rechazo del injerto y tratar el rechazo si éste aparece^{1,2}. Los productos inmunosupresores actuales se exponen en la tabla 1. La inmunosupresión inicial consiste en distintas combinaciones de estos productos, a dosis elevadas. La práctica totalidad de combinaciones incluyen un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina) ya que la calcineurina es una molécula considerada esencial en la respuesta inmune contra el injerto. Conforme transcurre el tiempo, la potencia del régimen

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

Que los médicos no directamente involucrados en los programas de trasplante hepático:

- » Conozcan las principales complicaciones a nivel del injerto a largo plazo después del trasplante.
- » Conozcan las principales complicaciones extrahepáticas a largo plazo después del trasplante.
- » Amplíen sus conocimientos de forma que puedan participar activamente en el control y tratamiento de los pacientes con trasplante hepático a largo plazo.

REFERENCIAS CLAVE

1. Mc Guire BM, Rosenthal P, Brown CC, Busch AM, Calcutera SM, Claria RS *et al*. Long-term management of the liver transplant patient: Recommendations for the primary care doctor. *Am J Transplant* 2009;1988-2003.
2. Simo KA, Sereika S, Bitner N, Newton KN, Gerber DA. Medical epidemiology of patients surviving ten years after liver transplantation. *Clin Transplant* 2011;25:360-7.
3. Karam V, Castaing D, Danet C, Delvart V, Gasquet I, Adam R *et al*. Longitudinal prospective evaluation of quality of life in adult patients before and one year after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:703-11.

TABLA 1. Productos inmunosupresores utilizados en el trasplante hepático.

Producto	Nombre comercial original
Inhibidores de calcineurina:	
Tacrolimus ^a	Prograf
Tacrolimus de liberación prolongada	Advagraf
Ciclosporina en microemulsión	Sandimmun Neoral
Antimetabolitos:	
Micofenolato mofetil ^a	Cellcept
Micofenolato sódico	Myfortic
Azatioprina	Imurel
Inhibidores de mTOR:^b	
Sirolimus	Rapamune
Everolimus	Certican
Corticoides	
Múltiples nombres	
Anticuerpos:	
Anti-CD25 (basiliximab)	Simulect
Antilinfocitarios policlonales	ATG Fresenius, Timoglobulina Genzyme
Antilinfocitarios monoclonales	Orthoclone OKT3

^a Existen productos genéricos para estos fármacos

^b mTOR: *mammalian target of rapamycin*

inmunosupresor se va reduciendo de manera gradual, de forma que aproximadamente a partir de los 6-12 meses del trasplante se suele administrar únicamente un inhibidor de calcineurina a dosis moderada o baja (figura 1). No obstante, en muchos pacientes, debido a los efectos tóxicos del inhibidor de calcineurina (principalmente insuficiencia renal y neurotoxicidad; ver más adelante), la dosis de éste se ha de disminuir de forma importante o incluso se debe suspender la administración del fármaco. En estos casos, se deben administrar de forma compensatoria otros productos inmunosupresores exentos de los efectos tóxicos que obligan al cambio de inmunosupresión (figura 1). De hecho, para prevenir y tratar precozmente los efectos secundarios de los inhibidores de calcineurina, en los últimos años existe la tendencia a minimizar su administración, con una importante reducción en la dosis de estos fármacos y la administración compensatoria de otros inmunosupresores sin tales efectos adversos. En este contexto, el inmunosupresor más utilizado es micofenolato debido a que su administración no se asocia a prácticamente ningún efecto secundario compartido con los inhibidores de calcineurina.

Monitorización de la inmunosupresión

Ya que no se dispone de tests que permitan determinar el grado real de inmunosupresión, la potencia y actividad inmunosupresora de la medicación administrada se estima a partir de la dosis o de la concentración de fármacos en la sangre. La concentración sanguínea de tacrolimus, ciclosporina, sirolimus y everolimus es muy variable de un paciente a otro y, dentro de un mismo paciente, puede variar ampliamente según la situación del enfermo. Por este motivo, la monitorización de la concentración sanguínea de estos inmunosupresores es obligatoria. Para ello, se determina periódicamente su concentración sanguínea pre-dosis matinal (denominada también concentración “valle” o concentración mínima). Para la ciclosporina también puede determinarse la concentración a las 2 horas de su administración matinal.

Interacciones farmacológicas de los inmunosupresores

Los inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) y los inhibidores de mTOR (sirolimus y

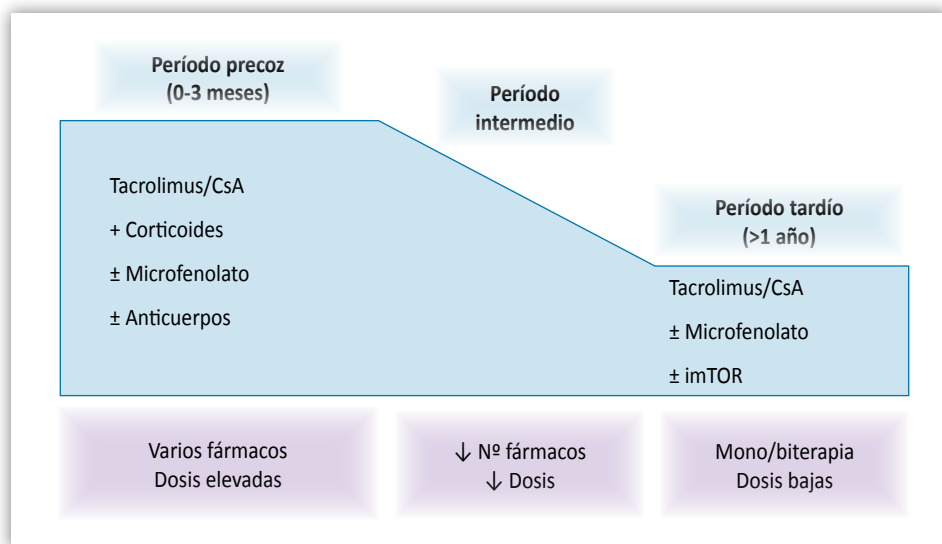


Figura 1. Fármacos inmunosupresores habitualmente administrados en distintos periodos del postrasplante hepático. Este esquema puede experimentar cambios importantes en el caso de aparición de rechazo o de efectos secundarios adversos de los inmunosupresores administrados. CsA: ciclosporina. imTOR: inhibidores de mTOR.

everolimus) pueden presentar interacciones farmacocinéticas con muchos otros medicamentos. Sin embargo, las interacciones realmente significativas desde el punto de vista clínico suelen producirse con unos pocos fármacos, de los que destacan los siguientes:

- 1) Fenitoína y rifampicina** (y, en menor medida, rifabutina), que aumentan la metabolización de los inmunosupresores mencionados, con el consiguiente descenso de la concentración sanguínea de estos fármacos y, por tanto, con incremento del riesgo de rechazo.
- 1) Antibióticos macrólidos, antifúngicos azoles** (especialmente, ketoconazol, itraconazol, voriconazol y, con mucha menor intensidad, flucanazol) e inhibidores de proteasas, como determinados agentes antirretrovirales y futuros fármacos anti-hepatitis C, que reducen la metabolización de los inmunosupresores mencionados, con el consiguiente aumento de su concentración sanguínea y del riesgo de toxicidad.

Por ello, en los pacientes con TH que reciben inhibidores de calcineurina o inhibidores de mTOR es deseable evitar los medicamentos anteriormente mencionados. Cuando es estrictamente necesario, debido al padecimiento de problemas intercurrentes

importantes, la concentración de los inmunosupresores debe monitorizarse estrechamente, con los pertinentes ajustes de dosis. Para ello, si el médico prescriptor es ajeno a un programa de TH, debería ponerse rápidamente en contacto con los miembros del equipo de trasplante para diseñar la estrategia oportuna en cada paciente y situación particular. Una excepción a estas recomendaciones sería la azitromicina, un macrólido que, debido a su habitualmente corto periodo de administración (3 días), no representa una interacción con los inmunosupresores a tener en cuenta.

Otras circunstancias que pueden influir en la farmacocinética de algunos inmunosupresores son las siguientes:

- 1) Vómitos o diarreas**, debido a que pueden disminuir sustancialmente su absorción.
- 1) La administración concomitante de comida y tacrolimus empeora de forma marcada la absorción de este fármaco**, por lo que tacrolimus se debe administrar alrededor de una hora antes de las comidas.
- 1) El zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de ciclosporina**, con riesgo de toxicidad.

TABLA 2. Complicaciones del injerto en el período tardío postrasplante hepático.

Complicaciones vasculares y biliares persistentes ^a	
) Recidiva de la enfermedad que indicó el trasplante:	<ul style="list-style-type: none">• Hepatitis C• Hepatitis B• Hepatocarcinoma• Enfermedades autoinmunes:<ul style="list-style-type: none">– Cirrosis biliar primaria– Colangitis esclerosante primaria– Hepatitis atoinmune• Alcoholismo y hepatopatía alcohólica• Otras
) Enfermedades <i>de novo</i> :

^aComplicaciones generalmente aparecidas durante los primeros días o semanas después del trasplante (ver capítulo "Complicaciones en el período precoz del postrasplante hepático").

-) Ya que para una correcta absorción de ciclosporina es necesaria la presencia de sales biliares en el intestino, las situaciones que cursan con colestasis reducen significativamente la concentración sanguínea de este fármaco, con riesgo de rechazo.

Micofenolato, azatioprina, corticoides y los distintos anticuerpos no presentan interacciones farmacológicas de relevancia.

Tolerancia inmunológica al injerto

En algunos pacientes se puede alcanzar tolerancia inmunológica al injerto, es decir, normalidad funcional y anatomopatológica del mismo, sin necesidad de tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, hay que señalar que actualmente aún no es posible diferenciar de forma fehaciente los pacientes tolerantes con su injerto de los pacientes no tolerantes, por lo que se recomienda que la retirada progra-

mada de la inmunosupresión quede restringida al ámbito de la investigación clínica.

Complicaciones a nivel del injerto hepático

Las principales complicaciones en el período post-TH tardío se indican en la tabla 2. Aparte de las complicaciones desarrolladas durante las primeras fases después del TH (ver capítulo 69 "Complicaciones en el período precoz postrasplante hepático", especialmente problemas vasculares y biliares) y que pueden persistir durante un período largo de tiempo, las principales complicaciones del injerto en fases tardías se comentan brevemente a continuación.

Recidiva de la enfermedad que indicó el trasplante

RECIDIVA DE LA INFECCIÓN POR VHC

La recidiva de la infección por el VHC es prácticamente universal y se produce inmediatamente después del TH⁷⁻⁸. La infección del injerto por el VHC se asocia al desarrollo de hepatitis en la mayoría de los casos. La recidiva de la hepatitis C después del TH presenta dos peculiaridades a destacar, ambas supuestamente relacionadas con el estado de inmunosupresión postrasplante:

-) Alrededor del 10% de pacientes presentan formas precoces muy agresivas, como, por ejemplo, **hepatitis colestásica fibrosante**, una forma especial de hepatitis que cursa con colestasis importante, poca inflamación hepática, marcada degeneración hepatocitaria, fibrosis periportal y perisinusoidal y carga viral del VHC muy elevada. Este tipo de hepatitis comporta muy mal pronóstico, no sólo por su agresividad intrínseca, sino porque se suele asociar a una escasa respuesta al tratamiento antiviral.
-) La hepatitis C del injerto se cronifica prácticamente en todos los casos. La fibrosis secundaria a la inflamación hepática crónica suele ser más acelerada que en pacientes no trasplantados, con desarrollo de cirrosis a los 5 años del trasplante en el 20-40% de los casos. El curso evolutivo de la recidiva de la hepatitis C se expone en la figura 2.

Los pacientes con recidiva de la hepatitis C y un curso agresivo/acelerado suelen recibir tratamiento antiviral. No obstante, la respuesta sostenida al tratamiento antiviral se alcanza en solamente el 25-

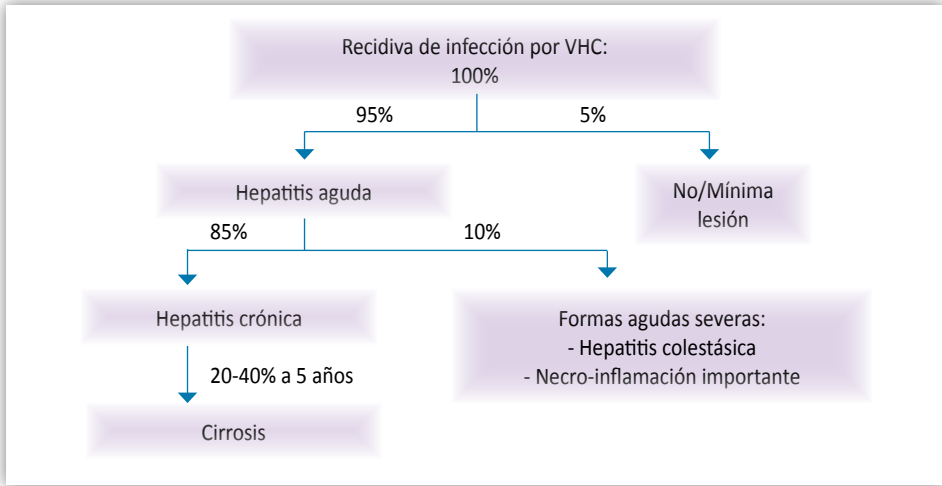


Figura 2. Curso evolutivo de la recidiva de hepatitis C después del trasplante hepático.

30% de los pacientes, cifras sensiblemente inferiores a las obtenidas en pacientes no trasplantados que son inmunocompetentes.

Debido a todo ello, la supervivencia de los pacientes trasplantados por enfermedades relacionadas con VHC es menor que la de los pacientes trasplantados por otras causas (65% vs 75% a los 5 años, respectivamente). La recidiva de la hepatitis C es la causa de muerte tardía más importante en el TH, por lo que constituye uno de los mayores problemas en este campo.

RECIDIVA DE OTRAS ENFERMEDADES

En la actualidad, la recidiva de la infección y hepatitis por virus de la hepatitis B es poco frecuente debido a la administración profiláctica de gammaglobulina hiperinmune y de fármacos con reconocida actividad antiviral (principalmente, lamivudina y tenofovir). La gammaglobulina hiperinmune se suele administrar durante los primeros meses postrasplante, pero existe la recomendación de que el tratamiento con antivirales sea de por vida, ya que el riesgo de reactivación de virus residuales latentes persiste a lo largo del tiempo.

La recomendación de seleccionar únicamente para trasplante aquellos pacientes con hepatocarcinoma poco extenso (criterios de Milan: 1 nódulo menor de 5 cm, o 2-3 nódulos menores de 3 cm, sin invasión de grandes vasos hepáticos ni metástasis extrahepáticas) ha hecho que la incidencia de recidiva tumoral post-TH sea inferior al 10%. Actualmente

es objeto de investigación si se podrían ampliar los criterios de Milan sin un aumento significativo de recidiva tumoral. Asimismo, ya que la molécula mTOR forma parte de las vías de señalización para la proliferación tumoral en el hepatocarcinoma, en la actualidad se está investigando el papel de los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus) en la prevención de la recidiva tumoral y de su tratamiento si ésta se produce.

La recidiva de cirrosis biliar primaria es relativamente frecuente pero poco agresiva. En cambio, la recidiva de la colangitis esclerosante primaria y de la hepatitis autoinmune comporta mayor riesgo para el injerto. En pacientes trasplantados por hepatitis autoinmune es recomendable la administración de corticoides a dosis baja de por vida para prevenir su recidiva en el injerto.

La recidiva del alcoholismo es bastante frecuente, pero suele consistir en la ingesta ocasional o en poca cantidad de alcohol. Por ello, la recidiva de la hepatopatía alcohólica en el injerto es poco frecuente, limitándose generalmente a una esteatosis hepática. La tasa de recidiva importante de alcoholismo es solamente de alrededor del 5%, pero suele comportar mal pronóstico debido a que se puede asociar a un mal cumplimiento del tratamiento inmunosupresor, con riesgo de rechazo, y a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y tumores *de novo* postrasplante (ver más adelante). En los pacientes con antecedentes de alcoholismo es importante insistir en la abstinencia de alcohol.

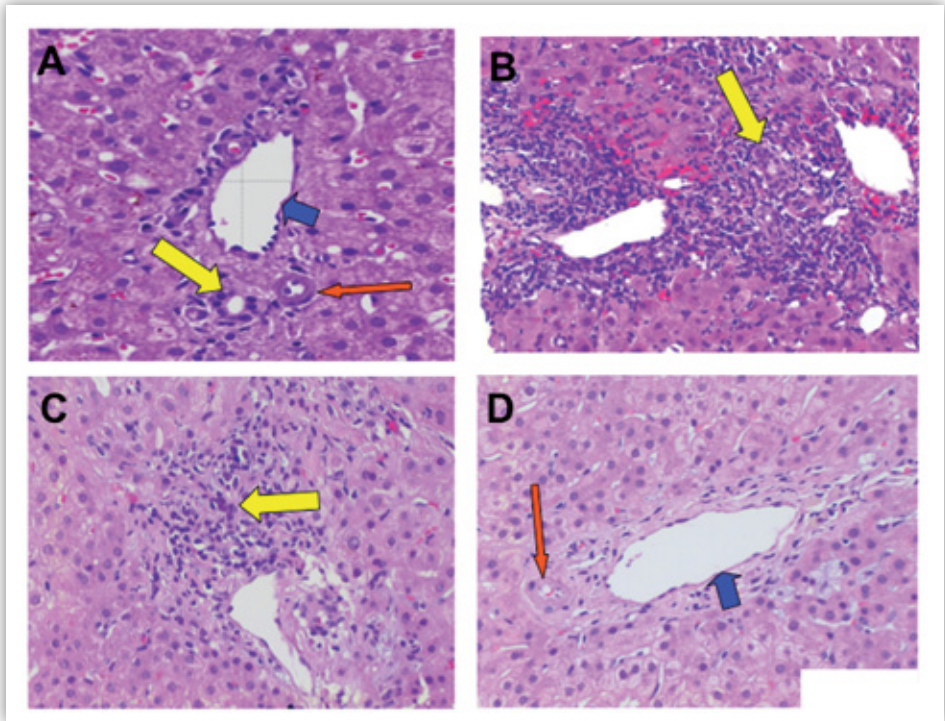


Figura 3. Transición de rechazo celular agudo a rechazo crónico ductopénico. A: Espacio porta normal en el que se observan la rama venosa portal (flecha azul), arteriola (flecha roja) y conducto biliar interlobar (flecha amarilla). B: Rechazo celular agudo con marcado infiltrado inflamatorio portal y conducto biliar (flecha amarilla) rodeado de linfocitos. C: Conducto biliar destruido (flecha amarilla), con persistencia de un moderado infiltrado inflamatorio. D: Rechazo ductopénico, con espacio porta en el que se visualizan la rama venosa portal (flecha azul) y la arteriola (flecha roja) pero no el conducto biliar que ha desaparecido.

Otros procesos en los que se puede observar recidiva postrasplante son la cirrosis criptogénica (probablemente, la fase final de una esteatohepatitis no alcohólica) y el síndrome de Budd-Chiari. Por ello, los pacientes trasplantados por síndrome de Budd-Chiari deben recibir anticoagulación profiláctica de por vida.

Complicaciones *de novo* del injerto

RECHAZO DEL INJERTO

Como ya se ha indicado en el capítulo “Complicaciones en el período precoz postrasplante hepático”, el rechazo celular agudo suele presentarse dentro de las primeras semanas del trasplante. No obstante, existe un 5-10% de pacientes que presentan rechazo celular agudo más tardíamente, generalmente durante la reducción programada de la inmunosupresión (comentada en la figura 1) o tras cambios drásticos en los regímenes inmunosupresores debi-

dos a efectos secundarios adversos⁹. Los casos de rechazo celular agudo tardío que cursan únicamente con alteraciones leves o moderadas de la función hepática suelen solucionarse rápidamente con la reinstauración de la potencia inmunosupresora previa. Los casos con severidad histológica importante o alteraciones analíticas muy marcadas suelen requerir tratamiento inmunosupresor mucho más potente que el previo. Los episodios de rechazo celular agudo tardío no resueltos pueden evolucionar hacia el rechazo crónico ductopénico, cuya base anatómopatológica es la lesión y desaparición progresivas de los conductos biliares interlobares (figura 3). La incidencia de rechazo crónico ductopénico es baja, inferior al 5%. Sin embargo, su tratamiento es muy limitado, por lo que una proporción notable de pacientes acaban requiriendo un re-trasplante.

Otra forma de rechazo crónico es la arteriopatía obliterativa, de poca repercusión en el TH debido

a la doble circulación arterial y venosa portal del hígado.

OTRAS COMPLICACIONES *DE NOVO* DEL INJERTO

Aproximadamente el 5% de los pacientes desarrollan una hepatitis autoinmune *de novo* postrasplante. Aunque no se conoce la etiopatogenia de este proceso, es posible que represente una forma especial de rechazo. Su tratamiento se basa esencialmente en corticoides, asociados o no a azatioprina o micofenolato.

En los pacientes que reciben injertos de donantes con infección por VHB quiescente (identificados por tener anticuerpos anti-HBcore tipo IgG positivos) existe el riesgo de reactivación viral debido a la administración del tratamiento inmunosupresor. No obstante, en la actualidad este riesgo se ha visto drásticamente reducido con la administración profiláctica de agentes antivirales, especialmente lamivudina, a los receptores de tales injertos. Los receptores que poseen anticuerpos anti-HBsuperficie (por infección pasada o vacunación anti-hepatitis B pretrasplante) y anticuerpos anti-HBcore no necesitan dicha profilaxis.

Debido a la frecuente existencia de diabetes, obesidad e hipertrigliceridemia (ver más adelante), los pacientes con TH pueden presentar esteatosis hepática no alcohólica que, en su grado máximo de expresión, puede llegar a esteatohepatitis no alcohólica o cirrosis.

Existen datos que indican que los pacientes con TH a muy largo plazo pueden desarrollar la denominada hepatitis crónica idiopática postrasplante. Se trata de una patología no bien caracterizada, de naturaleza desconocida y que puede cursar con normalidad absoluta y persistente de la analítica hepática, por lo que su diagnóstico suele basarse en los hallazgos histológicos obtenidos en biopsias hepáticas protocolizadas. Su espectro anatomopatológico abarca desde una simple hepatitis crónica leve a lesiones con fibrosis marcada e, incluso, cirrosis.

Los pacientes trasplantados también pueden presentar otras patologías hepáticas de forma similar a los pacientes no trasplantados, como, por ejemplo, hepatitis tóxico-medicamentosas. Por otra parte, hay que destacar que en estos pacientes no es infrecuente la existencia simultánea de dos o más problemas hepáticos.

Debido a la elevada incidencia de complicaciones en su injerto y debido a que estas complicaciones pueden aparecer en periodos muy tardíos postrasplante, los receptores de TH han de ser controlados periódicamente y de por vida desde el punto de vista clínico y de pruebas complementarias para la detección temprana de dichos problemas. En relación al injerto hepático, el papel fundamental de los médicos ajenos a los equipos de TH es la detección precoz de las posibles complicaciones a este nivel. Cuando ello ocurra, la conducta más razonable es que estos médicos se pongan rápidamente en contacto con los miembros de los equipos de trasplante para planificar la estrategia más adecuada en cada caso.

Complicaciones extrahepáticas

Los pacientes con TH a largo plazo pueden presentar complicaciones en múltiples órganos, aparatos y sistemas. Las complicaciones extrahepáticas de mayor relevancia, por su frecuencia o gravedad, se muestran en la tabla 3. Como se observa en la tabla 3, la toxicidad de los fármacos inmunosupresores juega un papel importante en la génesis de la mayoría de las complicaciones extrahepáticas. No obstante, hay que señalar que, dado que las dosis a que suelen administrarse los inmunosupresores en las fases tardías del TH son bajas o medianas, la contribución de estos fármacos en el desarrollo de determinadas complicaciones no es tan marcada como en periodos precoces del TH. El manejo de las complicaciones extrahepáticas en los pacientes con TH no difiere del manejo en los pacientes no trasplantados. Por ello, los médicos no directamente involucrados en los programas de TH pueden y deben participar en la detección y tratamiento de estos problemas extrahepáticos. En este contexto, es deseable una fluida comunicación entre estos médicos y los equipos de TH. A continuación se comentan las principales complicaciones extrahepáticas a largo plazo.

Infecciones

Coincidiendo con la disminución importante de la inmunosupresión, antes mencionada, y de la disminución de la necesidad de ingresos hospitalarios en periodos tardíos post-TH, el riesgo de infección es relativamente bajo, siendo solamente un poco mayor que el de la población general. En el post-TH a largo plazo, la mayoría de las infecciones corresponden a infecciones urinarias y respiratorias, con un impacto leve o moderado sobre la super-

TABLA 3. Complicaciones extrahepáticas más importantes en el postrasplante hepático a largo plazo y el papel que juegan distintos inmunosupresores en su patogenia (+++ intenso, ++ mediano, + leve, ± no bien establecido, - nulo)

Complicación	Ciclosporina	Tacrolimus	Corticoides	Micofenolato	imTOR
Infecciones	+	+	+	+	+
Tumores <i>de novo</i>	+++	+++	+	±	±
Alteraciones renales	+++ ^a	+++	-	-	+ ^b
Hipertensión arterial	+++	++	++	-	-
Diabetes	+	+++	+++	-	±
Hiperlipidemia	++	+	++	-	+++
Obesidad	-	-	++	-	-
Síndrome metabólico	++	++	+++	-	+
Enfermedad cardiovascular	+++	+++	+++	-	+

imTOR: inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus).
^a Insuficiencia renal crónica.
^b Proteinuria sin deterioro del filtrado glomerular.

vivencia. Las infecciones oportunistas ocurren con poca frecuencia y se suelen limitar a reactivaciones tuberculosas y víricas (por ejemplo, zóster). En la mayoría de los casos, el curso evolutivo y la severidad de las infecciones en los pacientes con TH no difieren de las observadas en la población general, con algunas excepciones, como, por ejemplo, la primoinfección por varicela o las infecciones en pacientes que, a pesar de estar en períodos postrasplante tardíos, aún reciben una inmunosupresión potente.

Los pacientes con TH han de recibir las mismas vacunaciones recomendadas en la población general, aunque están contraindicadas las vacunas con microorganismos vivos atenuados (por ejemplo, la vacuna de la fiebre amarilla, recomendada para viajar a determinados países).

Tumores *de novo*

En comparación con la población general, los receptores de TH presentan un riesgo de desarrollar tumores que es aproximadamente 3 veces más elevado que el de la población general de edad y sexo similares¹¹. Los tumores *de novo* más frecuentes se indican en la tabla 4. El tipo de tumor más habitual es el epiteloma cutáneo, que está en relación directa con la exposición solar acumulada, por lo que es recomendable que los pacientes con TH usen cremas de protección solar. La incidencia de tumores *de novo* no cutáneos es del 10-20% a los 10 años del trasplante. La inmunosu-

presión y la edad avanzada son factores favorecedores generales de estos tumores. Además, como se observa en la tabla 4, existen otros factores favorecedores específicos de cada neoplasia, entre los que destacan infecciones víricas (lógicamente, relacionadas con la inmunosupresión), tabaquismo y alcoholismo. Por ello, se ha de recomendar con especial insistencia el abandono del hábito tabáquico en pacientes con TH que son fumadores. Asimismo, es recomendable abstinencia alcohólica o consumo moderado de alcohol; los pacientes con antecedentes de alcoholismo deben seguir abstinencia absoluta y permanente de alcohol. Una vez aparecido un tumor no cutáneo, éste suele seguir un curso especialmente agresivo debido a la inmunosupresión. Hay que destacar que los tumores *de novo* constituyen la segunda o tercera causa de mortalidad (variable según las series publicadas) en el post-TH a largo plazo. De los hechos anteriores se deriva la conveniencia de seguir programas de *screening* tumoral periódico similares a los recomendados en la población general, aunque de forma más estricta.

Los inhibidores de mTOR tienen una marcada actividad antiproliferativa y antitumoral, y están indicados en la prevención y tratamiento de epitelomas cutáneos y carcinoma renal. Sin embargo, su papel en otros tumores *de novo* en pacientes con TH está aún sujeto a investigación.

El riesgo de otros tumores muy frecuentes en el ser humano, como neoplasias de mama, colon o pró-

TABLA 4. Tumores de novo en pacientes con trasplante hepático cuya presentación es más frecuente que en la población general.

Tipo de tumor	Factores favorecedores
Epitelioma cutáneo	Exposición solar
Linfoma no Hodgkin	Virus Epstein-Barr
Linfoma de Kaposi	Virus herpes 8
Cáncer orofaríngeo	Tabaco, virus Epstein-Barr, alcohol
Cáncer de vejiga urinaria	Tabaco, papilomavirus?
Cáncer de cérvix	Papilomavirus
Cáncer de pulmón	Tabaco

tata, no está incrementado en los pacientes con TH, con la excepción de la neoplasia de colon en pacientes trasplantados por colangitis esclerosante primaria asociada a colitis ulcerosa.

Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal (definida como un filtrado glomerular $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) en períodos tardíos del TH afecta al 50-70% de pacientes³⁰. En su patogenia interviene principalmente el efecto nefrotóxico de los inhibidores de calcineurina, aunque otras circunstancias que se dan con frecuencia en estos pacientes, como hipertensión, diabetes o alteraciones renales relacionadas con infección por virus C (por ejemplo, crioglobulinemia), también pueden contribuir al desarrollo de insuficiencia renal. En la actualidad y coincidiendo con la tendencia a la minimización de la administración de inhibidores de calcineurina implementada de forma generalizada en los últimos años, la incidencia de insuficiencia renal importante (filtrado glomerular menor de 30) se observa en alrededor del 10% de pacientes, con requerimiento de diálisis o trasplante renal en el 1-2%, que son cifras relativamente bajas, especialmente si se comparan con las de épocas anteriores.

Aparte del manejo convencional, el tratamiento de la insuficiencia renal crónica en el TH incluye la reducción de dosis o retirada de los inhibidores de calcineurina, con administración de otros inmunosupresores sin acción nefrotóxica, como micofenolato o inhibidores de mTOR, y la corrección de otros factores si los hubiera.

Los pacientes que toman inhibidores de calcineurina pueden presentar empeoramiento importante

de la función renal con grados leves de deshidratación secundarios a cuadros intercurrentes aparentemente banales (por ejemplo, gastroenteritis). Asimismo, los antiinflamatorios no esteroideos también pueden provocar insuficiencia renal en estos pacientes, por lo que en caso de ser necesaria su administración es conveniente controlar estrechamente la función renal.

Hipertensión arterial

Su incidencia en pacientes en el período post-TH tardío es de alrededor del 40-60%. Está sobre todo relacionada con el efecto vasoconstrictor de los inhibidores de calcineurina y, en menor medida, con el efecto mineralocorticoide de los glucocorticoides.

El tratamiento es el mismo que para los pacientes no trasplantados, si bien hay que tener en cuenta una serie de aspectos:

- 】 Los pacientes que reciben inhibidores de calcineurina presentan pérdida del ritmo nictameral de la presión arterial, con la consiguiente hipertensión nocturna y necesidad de administrar tratamiento anti-hipertensivo por la tarde-noche.
- 】 Es importante recordar que, aunque para la población general los límites tensionales máximos recomendables son 140 mmHg de presión sistólica y 90 mmHg de presión diastólica, en los pacientes diabéticos y con insuficiencia renal son solamente 130 y 80, respectivamente.
- 】 Hay que reducir al máximo la “inercia clínica”, de forma que el médico tratante no ha de conformarse con disminuciones significativas de la presión arterial, pero aún con cifras tensionales elevadas, sino que el objetivo ha de ser reducir la presión arterial hasta alcanzar los límites de la normalidad.
- 】 En pacientes tratados con inhibidores de calcineurina, los antiinflamatorios no esteroideos pueden aumentar la presión arterial, por lo que es recomendable un control frecuente de la presión arterial en estos pacientes.
- 】 En pacientes con hipertensión arterial difícil de controlar y que están tratados con inhibidores de calcineurina se puede plantear la reducción de dosis de estos fármacos o su retirada, aunque esta alternativa ha de ser consensuada con el equipo de TH.

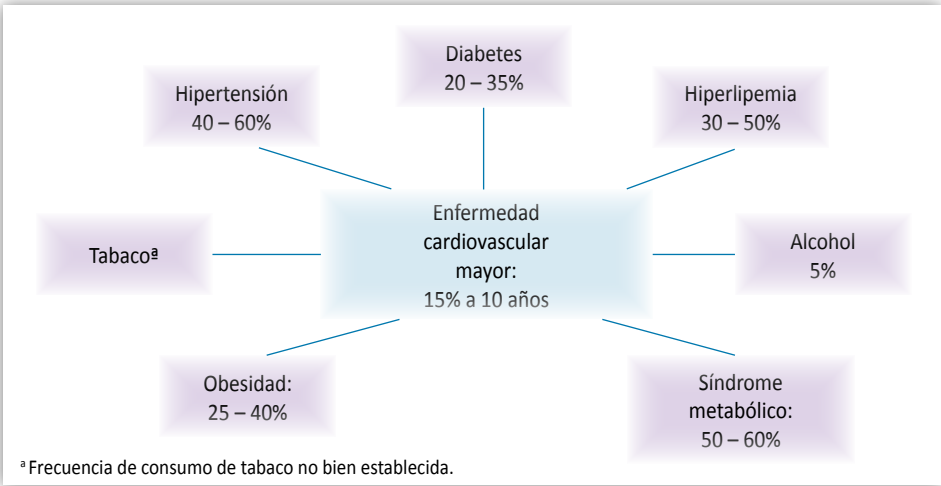


Figura 4. Incidencia de enfermedad cardiovascular y de sus factores de riesgo en pacientes con trasplante hepático.

Complicaciones metabólicas

El 20-35% de pacientes con TH a largo plazo presentan diabetes. Su origen es multifactorial: a) diabetes pre-existente antes del trasplante y que persiste tras el mismo; b) administración de inmunosupresores con efecto diabetógeno (principalmente, aumento de resistencia a la insulina debido a corticoides y déficit de secreción de insulina debido a inhibidores de calcineurina, especialmente tacrolimus); c) infección crónica por el virus de la hepatitis C, presente en una proporción importante de pacientes trasplantados, y d) edad relativamente avanzada en la mayoría de pacientes. La obesidad, frecuente en estos pacientes (ver más adelante), también juega un papel contributivo. El tratamiento es el mismo que en pacientes no trasplantados aunque hay que destacar dos peculiaridades: a) la eficacia de los antidiabéticos orales es menor, por lo que la mayoría de pacientes diabéticos y con TH necesitan insulino terapia, y b) en los pacientes que toman corticoides (dosis única matinal), los requerimientos de insulina por la mañana y el mediodía son mucho mayores que por la noche.

Alrededor del 40% de pacientes con TH en fases tardías muestran hipercolesterolemia, hipertriglicéridemia o ambas. Aparte de la alimentación y las características genéticas del receptor y del donante del injerto hepático, diversos inmunosupresores, como los inhibidores de calcineurina, corticoides e inhibidores de mTOR, pueden contribuir a la eleva-

ción del colesterol y triglicéridos séricos, así como a una reducción de HDL y a un aumento de LDL. El tratamiento es el convencional, basado fundamentalmente en dieta y fármacos hipolipemiantes. Se ha descrito un riesgo aumentado de miopatía severa en pacientes trasplantados tratados con estatinas y ciclosporina, por lo que se recomienda especial vigilancia en estos enfermos.

Es habitual que los receptores de TH ganen peso tras el trasplante, con desarrollo de obesidad en aproximadamente el 30% de ellos (definida como un índice de masa corporal mayor de 30). Los factores que contribuyen a la obesidad postrasplante de forma más importante son los siguientes:

- 】 La recuperación del apetito al solucionarse la hepatopatía pretrasplante.
- 】 La liberación de las frecuentes dietas pretrasplante.
- 】 El hábito de no realizar ejercicio físico, adquirido durante la enfermedad que indicó el trasplante.
- 】 La administración de corticoides.

Por otra parte, es preciso destacar que la mayoría de pacientes con TH no ejerce ninguna actividad laboral, debido sobre todo a la pérdida del puesto de trabajo durante el período pre-trasplante, sin posibilidad de recuperarlo después del trasplante ya que la edad de muchos de estos pacientes está en las décadas de los 50 y 60 años y bastantes de ellos

presentan limitaciones para volver a su anterior trabajo. La inactividad laboral también contribuye a la obesidad. Al igual que en la población general, el tratamiento de la obesidad se basa en el seguimiento de una dieta hipocalórica y ejercicio físico. Existen datos en la literatura que sugieren que la administración de fármacos con actividad inhibidora de lipasa (orlistat) en pacientes con TH que desarrollan obesidad mórbida no altera de forma significativa la absorción de fármacos inmunosupresores, con la excepción de la ciclosporina. No obstante, parece razonable monitorizar estrechamente la concentración de los inmunosupresores si se administra orlistat de forma concomitante.

En relación a la elevada frecuencia de hipertensión arterial, diabetes, obesidad e hiperlipidemia, la mitad o más de pacientes con TH presentan síndrome metabólico¹². Asimismo, la esteatosis hepática o esteatohepatitis, una alteración relativamente frecuente en estos pacientes (ver secciones anteriores), también se asocia al síndrome metabólico. Además de las consecuencias adversas *per se* de la obesidad y la esteatosis hepática, estas dos circunstancias pueden asociarse a una menor respuesta al tratamiento antiviral en caso de recidiva de hepatitis C.

Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con TH a largo plazo presentan eventos cardiovasculares mayores, como enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral, muerte súbita o patología arterial periférica oclusiva grave, con una frecuencia tres veces mayor que la observada en individuos de la población general de edad y sexo similares. La probabilidad de enfermedades cardiovasculares es del 5% a los 2 años del trasplante, 15% a los 10 años y mayor del 20% en períodos posteriores. Ello es debido a la alta incidencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente hipertensión y complicaciones metabólicas (figura 4). El tabaco y la ingesta importante de alcohol también pueden contribuir al desarrollo de enfermedad cardiovascular. Las enfermedades cardiovasculares son la segunda o tercera causa de muerte tardía en pacientes con TH.

Otras complicaciones extrahepáticas

Además de los problemas mencionados anteriormente, los pacientes en el período postrasplante tardío del TH pueden presentar complicaciones en otros lugares del organismo, en relación total

o parcial con efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores:

- 】 **Problemas neurológicos**, relacionados con la administración de inhibidores de calcineurina, especialmente cefalea, migraña, temblor, insomnio y parestesias.
- 】 **Problemas osteoarticulares**, principalmente osteoporosis (con una incidencia muy elevada, de alrededor del 50%), favorecida particularmente por los corticoides. El tratamiento es el convencional: suplementos de calcio y vitamina D y bifosfonatos. Es posible que estas mismas medidas puedan ser también útiles de forma profiláctica.
- 】 **Diarrea** y, con menor frecuencia, **vómitos**, especialmente relacionados con micofenolato, en particular cuando se administra micofenolato mofetil. Las medidas a tomar en estos casos incluyen la distribución de la dosis diaria total en tomas de menor cantidad, pero más frecuentes, el cambio a micofenolato sódico o la retirada del fármaco.
- 】 **Depresión de la médula ósea** en relación a la administración de micofenolato o inhibidores de mTOR. El desarrollo de esta complicación puede verse favorecido por la administración de interferón formando parte del tratamiento anti-hepatitis C y de ganciclovir como tratamiento de la infección por citomegalovirus.
- 】 Los inhibidores de mTOR pueden causar problemas respiratorios (**fibrosis pulmonar y neumonía organizativa**) y mala cicatrización de heridas. Este último problema obliga en muchas ocasiones a retirar transitoriamente estos fármacos por unas pocas semanas (y sustituirlos por otros) en pacientes que han de ser sometidos a intervenciones quirúrgicas.
- 】 También son relativamente frecuentes **problemas en la visión** (principalmente, defectos de la acomodación y cataratas), alteraciones del aspecto físico, como hirsutismo (favorecido por corticoides y ciclosporina), hipertrofia gingival (favorecida por ciclosporina), facies cushingoi-de y alteraciones en la distribución de la grasa corporal (relacionadas con corticoides), y hernia incisional a nivel de la herida del TH.
- 】 Finalmente, hay que señalar que aproximadamente la mitad de pacientes con TH presenta **disfunción sexual**, aunque de leve o moderada

intensidad. Su mecanismo patogénico no está bien establecido pero probablemente sea un problema multicausal.

Debido a las frecuentes y variadas complicaciones extrahepáticas de los pacientes con TH, junto con los controles a realizar para evaluar el estado del injerto hepático, se suelen realizar pruebas de laboratorio, radiológicas o de otra índole para detectar dichas complicaciones, estimar su magnitud y evaluar la conveniencia de tratamiento.

Supervivencia y calidad de vida postrasplante hepático a largo plazo

Pasado el primer año después del TH, donde se acumula la mayor tasa de mortalidad postrasplante, la mortalidad anual es del 2-3%, que es claramente mayor que la registrada en la población general del mismo sexo y edad¹³⁻¹⁶. Las principales causas de muerte en esta fase tardía del TH son, como ya se ha mencionado previamente, la recidiva de hepatitis C, las enfermedades cardiovasculares y los tumores *de novo*.

A consecuencia de las complicaciones postrasplante, comentadas en apartados anteriores, la calidad de vida de los pacientes con TH no es plenamente satisfactoria. Así, aunque la calidad de vida postrasplante es mejor que la calidad de vida pre-trasplante en prácticamente todos los niveles, una proporción relativamente elevada de pacientes trasplantados presenta una calidad de vida inferior a la que presenta la población general, principalmente en las medidas de enfermedad, función personal y papel socio-laboral-familiar.

Bibliografía

1. Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1307-14.
2. Serrano T, Parra E, Lorente S. Inmunosupresión en el trasplante hepático: pautas renoprotectoras. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:422-7.
3. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, Kim-Schluger L, Altaca G, Guarrera JV *et al*. Long term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000;69:781-90.
4. Bente D, Stauffer K, Sterneck M. Orthotopic liver transplantation and what to do during

follow-up: recommendations for the practitioner. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6:23-36.

5. Mc Guire BM, Rosenthal P, Brown CC, Busch AM, Calcutera SM, Claria RS *et al*. Long-term management of the liver transplant patient: Recommendations for the primary care doctor. *Am J Transplant* 2009; 988-2003.
6. Simo KA, Sereika S, Bitner N, Newton KN, Gerber DA. Medical epidemiology of patients surviving ten years after liver transplantation. *Clin Transplant* 2011;25:360-7.
7. Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl* 2008; 14(suppl 2):S36-44.
8. El-Masry M, Puig CA, Saab S. Recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2011;31:291-302.
9. Uemura T, Ikegami T, Sánchez EQ, Jennings LW, Narasimhan G, McKenna GJ *et al*. Late acute rejection after liver transplantation impacts patient survival. *Clin Transplant* 2008;22:316-23.
10. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginès P, Textor S, Shihab FS *et al*. Report of the first international liver transplantation society panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transplant* 2009;15:S1-S34.
11. Herrero JI. De novo malignancies following liver transplantation: impact and recommendations. *Liver Transpl* 2009;15(suppl 2):S90-4.
12. Charlton M. Obesity, hyperlipidemia, and metabolic syndrome. *Liver Transpl* 2009;15(suppl 2):S83-9.
13. Guichelaar MMJ, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Fracture and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007;46:1198-1207.
14. European Liver Transplant Registry. <http://www.eltr.org>
15. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR *et al*. Evolution of causes and risk factors for mortality post liver transplant: Results of the NIDDK long term follow up study. *Am J Transplant* 2010;10:1420-7.
16. Karam V, Castaing D, Danet C, Delvart V, Gasquet I, Adam R *et al*. Longitudinal prospective evaluation of quality of life in adult patients before and one year after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:703-11.