



PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Lesiones histológicas en el injerto en pacientes con supervivencia prolongada tras el trasplante hepático: ¿son necesarias biopsias de protocolo?

María-Carlota Londoño Hurtado

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 29 de marzo de 2012; aceptado el 30 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 5 de julio de 2012

PALABRAS CLAVE

Biopsia;
Histología;
Trasplante hepático

KEYWORDS

Biopsy;
Histology;
Liver transplantation

Resumen La recidiva de la enfermedad hepática de base, la aparición de enfermedades *de novo* o la aparición de otras lesiones heterogéneas de etiología desconocida son las principales lesiones se encuentran en injertos hepáticos a largo plazo. En un porcentaje no despreciable de casos la analítica es normal y estas lesiones solo se detectan mediante biopsia hepática. Diagnosticarlas es fundamental ya que pueden afectar al pronóstico del paciente y del injerto, condicionar la necesidad de realizar cambios en el tratamiento inmunosupresor o introducir nuevos medicamentos para tratar enfermedades específicas. Además, algunos pacientes seleccionados con injertos hepáticos normo-funcionantes podrían beneficiarse de minimizar la inmunosupresión. Actualmente no se puede recomendar la realización de biopsias de protocolo, pero dada la elevada prevalencia de estas lesiones se debe realizar un seguimiento estrecho del injerto. La elastografía de transición podría tener un papel en la selección de pacientes que se benefician de la realización de una biopsia hepática.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Histological lesions in the graft in patients with long-term survival after transplantation. are protocol biopsies necessary?

Abstract The main lesions found in long-term liver grafts are recurrence of underlying liver disease and the development of *de novo* diseases or heterogeneous lesions of unknown etiology. In a not insignificant percentage of patients, the results of laboratory tests are normal and these lesions are only detected by liver biopsy. Diagnosis of these lesions is essential since they can affect patient and graft prognosis and may require changes in immunosuppressive therapy or the introduction of new drugs to treat specific diseases. Moreover, some patients with normally functioning liver grafts could benefit from minimization of immunosuppressive therapy. Currently, the performance of protocol biopsies cannot be recommended. However, given the

high prevalence of these lesions, grafts should be closely monitored. Transient elastography could play a role in the selection of patients who might benefit from a liver biopsy.
© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La supervivencia de los pacientes con trasplante hepático ha mejorado significativamente en las últimas décadas¹. Esta mejoría en la supervivencia ha aumentado la relevancia de las complicaciones del injerto y de las complicaciones extra-hepáticas en periodos tardíos del trasplante hepático. Los factores que ejercen una mayor influencia sobre la supervivencia a largo plazo son: a) las complicaciones debidas al uso crónico de fármacos inmunosupresores (neoplasias, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal); b) el daño hepático causado por la recidiva de la enfermedad de base (fundamentalmente la reinfección del injerto por el virus de la hepatitis C [VHC]), y c) la aparición de lesiones inflamatorias crónicas del injerto, entre las que se encuentran un conjunto de lesiones heterogéneas cuya etiología se desconoce.

La prevalencia de las lesiones histológicas que aparecen en periodos tardíos del trasplante hepático es variable según el centro y en adultos puede oscilar entre un 5 y un 90%²⁻⁶. La razón de esta variabilidad es desconocida pero podría estar relacionada con varios factores como son la etiología de la enfermedad de base, el motivo de realización de la biopsia (protocolo o por indicación clínica), la duración del seguimiento, el tipo y la cantidad de inmunosupresión y, finalmente, la diferencia en la terminología utilizada. En niños, sin embargo, la prevalencia de estas lesiones es más elevada y oscila entre un 67 y 97% de los casos⁷⁻¹¹.

Por otra parte, debido a gran número de efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor, la mayoría de los programas de trasplante tienen como práctica clínica habitual minimizar el tratamiento inmunosupresor una vez el paciente se ha estabilizado. Habitualmente en muchas unidades estas estrategias se realizan utilizando como guía los parámetros analíticos de la función hepática. Esto es muy poco preciso, ya que la analítica hepática a menudo no refleja el grado de lesión hepática en el injerto. Diversos estudios han demostrado que hasta un 25% de los pacientes con analítica hepática normal presentan alteraciones histológicas significativas en las biopsias de seguimiento, y otro 60% de los pacientes presentan cambios histológicos menores^{3,4,6}. Por este motivo diversos investigadores defienden la realización de biopsias hepáticas de protocolo para individualizar el grado de inmunosupresión necesario para cada paciente. El principal problema de esta estrategia radica en que las biopsias hepáticas de protocolo a menudo revelan la presencia de lesiones inflamatorias crónicas de etiología desconocida en relación con las cuales no existe un consenso sobre el tratamiento a seguir.

En esta revisión se comentarán los hallazgos histológicos más frecuentemente encontrados en las biopsias hepáticas realizadas en periodos tardíos del trasplante hepático, y su importancia en el pronóstico y tratamiento de los pacientes.

Recidiva de la enfermedad de base

La recidiva de la enfermedad de base es la principal causa de disfunción del injerto después de los primeros 12 meses del trasplante. La prevalencia y el significado de la recurrencia varían de forma significativa. En algunas enfermedades como la hepatitis C la recidiva es prácticamente universal y tiene un impacto sobre la supervivencia del injerto y del paciente¹², mientras que en otras, la recidiva es subclínica o responde fácilmente al tratamiento instaurado y tiene poco impacto en la supervivencia del paciente o del injerto. Las enfermedades que recidivan después del trasplante hepático se resumen en la [tabla 1](#) y a continuación se comentarán en profundidad las más frecuentes.

Recidiva de la hepatitis C

La enfermedad hepática relacionada con el VHC es la principal indicación de trasplante hepático en muchos centros en el mundo. La reinfección por el virus es universal y se produce unas pocas horas después del trasplante^{13,14}. En más del 80% de los casos se desarrolla inflamación del injerto pero la severidad de la inflamación y las consecuencias clínicas de la reinfección son muy variables. Cuando la recidiva de la hepatitis C está establecida (generalmente 3-6 meses postrasplante) se desarrolla inflamación portal crónica y hepatitis de interfase. Estas lesiones están presentes en el 70-90% de los pacientes al año del trasplante y en el 90-95% a los 5 años¹⁵. El infiltrado inflamatorio portal está formado por linfocitos maduros y algunas células plasmáticas. En general estas lesiones son similares a las de los pacientes inmunocompetentes, aunque existen algunas características especiales en la evaluación histológica del VHC en el injerto hepático como son: una menor presencia de agregados linfoides, la presencia de reacción ductular y rápida progresión de la fibrosis^{12,16} ([tabla 2](#)). Además de estas diferencias, existen variantes histológicas de la recidiva del VHC en el postrasplante. Estas variantes son la hepatitis con rasgos de rechazo, la hepatitis colestásica fibrosante y la variante con rasgos de hepatitis autoinmune rica en células plasmáticas^{12,16}. La primera se caracteriza por presentar las

Tabla 1 Enfermedades que pueden recidivar después del trasplante hepático

Hepatitis C
Hepatitis B
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Hepatitis autoinmune
Enfermedad hepática alcohólica
Enfermedad de hígado graso no alcohólica

Tabla 2 Diferencias histológicas entre la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C en pacientes inmunocompetentes y la recidiva del virus postrasplante hepático

Lesión histológica	Inmuno-compententes	Recidiva post-trasplante
Inflamación portal	Linfocitos maduros	Menos agregados linfoides
	Agregados linfoides frecuentes	
Reacción ductular	Raro	Frecuente y prominente
Inflamación lobulillar	Generalmente leve	Generalmente leve
	Muy raro que haya inflamación grave	Puede ocurrir inflamación moderada-grave
Velocidad de progresión de la fibrosis	Lenta	Rápida
	Aproximadamente 30 años de la infección a cirrosis	Aproximadamente 9,5 años de la infección a la cirrosis

alteraciones histológicas propias del rechazo (lesión de los conductos biliares, endotelitis portal y presencia de eosinófilos), aunque generalmente son más leves que en el rechazo agudo típico^{16,17}. La otra forma de presentación es la hepatitis colestásica fibrosante que se caracteriza por necrosis hepatocitaria, colestasis y fibrosis de la interfase, aparece durante el primer año del trasplante hepático y probablemente es debida a un daño citopático del virus por una replicación masiva¹⁸. Finalmente, la variante rica en células plasmáticas o «autoinmune» se caracteriza por perivenulitis y hepatitis de interfase con abundantes células plasmáticas que recuerdan una hepatitis autoinmune (HAI). Esta variante se ha considerado por algunos autores como una forma de rechazo ya que muchos pacientes mejoran cuando se aumenta la inmunosupresión basal^{19,20}.

Recidiva de otras enfermedades

1. *Cirrosis biliar primaria (CBP)*. La recidiva de la CBP ocurre en un 9-35% de los pacientes entre 3 y 5,5 años después del trasplante hepático pero puede llegar hasta el 43% a los 15 años del trasplante²¹. Generalmente cursa de forma asintomática y se diagnostica mayoritariamente tras la realización de biopsias de protocolo. En menos del 1% de los casos puede progresar a cirrosis y fallo del injerto^{4,22,23}. La presentación histológica es similar a la CBP en el hígado nativo, y se caracteriza por una colangitis linfocítica con inflamación portal mononuclear focal y posteriormente ductopenia. Por el contrario, la presencia de anticuerpos antimitocondriales no es un buen marcador serológico para el diagnóstico de la recidiva de la enfermedad, cuyos valores pueden estar presentes tras el trasplante aun en ausencia de recidiva²⁴. Los factores de riesgo para la recidiva de la CBP varían según

Tabla 3 Enfermedades que pueden aparecer *de novo* tras el trasplante hepático

Hepatitis B
Hepatitis C
Hepatitis E
Hepatitis autoinmune
Enfermedad de hígado graso no alcohólica

los estudios pero al parecer podría estar relacionada con un número reducido de disparidad HLA entre donante y receptor²⁵, y el uso de tacrolimus y no ciclosporina como tratamiento inmunosupresor²⁶.

2. *Colangitis esclerosante primaria (CEP)*. La colangitis esclerosante primaria recidiva en un 10-27% de los casos entre 6 meses y 5 años tras el trasplante hepático²⁷⁻³¹. A diferencia de la CBP, la CEP es por lo general sintomática y hasta un 10% de los casos pueden progresar a fallo del injerto. Los criterios diagnósticos de recidiva de la CEP son: 1) diagnóstico confirmado de CEP previo al trasplante; 2) colangiograma con estenosis no anastomóticas en la vía biliar intra y/o extrahepática que aparecen después de los 3 primeros meses postrasplante sin otra causa que justifique estas alteraciones (por ejemplo, colangiopatía isquémica secundaria a trombosis arterial); 3) cambios histológicos compatibles con colangitis fibrosante o lesión obliterativa de la de conductos biliares de gran tamaño con y sin ductopenia, o cirrosis biliar secundaria (tras excluir otras causas de cirrosis biliar secundaria). Los factores predictivos de recurrencia son múltiples e incluyen la edad del receptor, el sexo masculino, el grado de disparidad entre el HLA del donante y el receptor, la coexistencia de enfermedad inflamatoria intestinal, la infección por citomegalovirus, el rechazo agudo y el tratamiento con dosis elevadas de corticoides u OKT3³².
3. *Hepatitis autoinmune (HAI)*. La recidiva de la hepatitis autoinmune aparece en un 16-41% de los pacientes^{33,34}. El diagnóstico se basa en la combinación de criterios bioquímicos, histológicos (infiltrado inflamatorio portal acompañado de hepatitis de interfase y en algunas ocasiones inflamación lobulillar con perivenulitis central) y serológicos. Si no se detecta y se trata adecuadamente, con frecuencia sigue un curso progresivo con fallo del injerto.
4. *Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)*. Es debido a que la mayoría de los factores de riesgo para esta enfermedad persisten después del trasplante hepático y, de hecho, pueden verse exacerbados por los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor. La mayoría de los pacientes con recidiva de la EHNA tienen un perfil hepático normal. En cambio, desde el punto de vista histológico, hasta un 70% presentan esteatosis en el injerto, un 10-40% de los pacientes progresan a esteatohepatitis y hasta un 12% desarrollan cirrosis hepática^{12,34-36}.

Enfermedades que aparecen *de novo*

Las enfermedades que aparecen tras el trasplante hepático se resumen en la [tabla 3](#).

Hepatitis autoinmune *de novo*

Se trata de una enfermedad que comparte las características bioquímicas, inmunológicas e histológicas de la HAI del hígado nativo que se presenta en receptores de trasplante hepático por trastornos no autoinmunes^{37,38}. Es más frecuente en niños (5-10 vs 1-2% de los adultos) posiblemente porque el tratamiento inmunosupresor afecta a la maduración normal de los linfocitos T en un sistema inmune inmaduro¹². Histológicamente se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio mononuclear y hepatitis de interfase. A diferencia de la HAI sobre hígado nativo, la HAI *de novo* se manifiesta con mayor inflamación lobulillar y necrosis y, en algunas ocasiones, perivenulitis central. Algunos autores han identificado áreas de sobreposición entre HAI *de novo* y rechazo. La evidencia más convincente de respuesta aloinmune viene de 2 grupos españoles que han encontrado HAI *de novo* exclusivamente en receptores de trasplante hepático glutatión S-transferasa T1 (GSTT1) negativos con donantes GSTT1 positivos^{39,40}. El desarrollo de HAI en esta situación de disparidad entre donante y receptor puede representar una forma de rechazo tardío en la cual el daño mediado por el sistema inmunitario es dirigido contra los hepatocitos.

Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica

La esteatosis está presente en hasta un 40% de las biopsias postrasplante incluyendo biopsias de protocolo y entre el 1 y el 13% presentan esteatohepatitis¹². Es difícil distinguir entre EHNA *de novo* y recurrente. Los receptores de trasplante hepático tienen un riesgo aumentado de desarrollar hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia que los predispone a desarrollar síndrome metabólico y EHNA. La esteatosis en el donante es un factor de riesgo, aunque el mecanismo es incierto.

Rechazo agudo tardío

La mayoría de los episodios de rechazo agudo aparecen en las primeras semanas tras el trasplante hepático y se caracterizan por inflamación portal y lesión inflamatoria de los conductos biliares y el endotelio de las ramas venosas portales. Algunos pacientes, sin embargo, desarrollan episodios de rechazo después de los 3-6 primeros meses del trasplante hepático. El rechazo agudo tardío se comporta de forma diferente al rechazo agudo temprano desde el punto de vista histológico^{2,41}, y se caracteriza por un infiltrado inflamatorio portal con predominio de células mononucleares, menor inflamación de los conductos biliares y las ramas venosas portales, mayor hepatitis de interfase y presencia de una hepatitis lobulillar que puede ocurrir incluso en ausencia de inflamación significativa de los espacios porta⁴². En el rechazo agudo tardío el componente de inflamación centrolobulillar puede ser incluso más importante que la inflamación portal la cual, en ocasiones, puede estar ausente (perivenulitis central aislada). La apariencia histológica del rechazo agudo tardío recuerda a la hepatitis viral crónica, la hepatitis autoinmune (recurrente o *de novo*) o la hepatitis idiopática postrasplante (que se comentará más adelante). Desde el

punto de vista clínico es importante distinguir entre rechazo y hepatitis viral (especialmente secundaria a recidiva del VHC en el injerto), ya que puede condicionar cambios en el tratamiento del paciente¹² (tabla 4). Es fundamental realizar un diagnóstico precoz ya que en un 46% de los pacientes esta enfermedad se debe a niveles subóptimos de inmunosupresión y hasta en un 27% de los casos puede progresar a rechazo crónico y pérdida del injerto, especialmente en aquellos pacientes con necrosis centrolobulillar o pérdida de conductos biliares en el momento del diagnóstico⁴³. Asimismo, se ha puesto de manifiesto que los pacientes que desarrollan un rechazo agudo tardío presentan disminución estadísticamente significativa en la supervivencia⁴⁴.

Rechazo crónico

Los avances en el tratamiento inmunosupresor no solo han disminuido de forma importante la prevalencia de pérdida del injerto asociada a rechazo crónico (siendo menor del 1-2%), sino que también han cambiado su forma de presentación. Actualmente, la mayoría de los casos de rechazo crónico se presentan después de los primeros 12 meses del trasplante hepático, tiene una presentación más insidiosa y un curso indolente, ya que muchos pacientes pueden estar años sin presentar fallo del injerto. La mayoría de los casos de rechazo crónico están precedidos de uno o más episodios de rechazo agudo generalmente resistentes al tratamiento con corticoides⁴⁵⁻⁴⁷. Las principales características histológicas del rechazo crónico clásico son la degeneración de los conductos biliares con pérdida de más del 50% de los mismos y la presencia de arteriopatía obliterativa que afecta a las arterias de mediano y gran tamaño^{41,45,46}. En estadios tempranos de la enfermedad puede existir afectación centrolobulillar con bilirrubinostasis y pérdida de hepatocitos (perivenulitis central). Estas lesiones generalmente desaparecen a medida que la enfermedad progresa desarrollando fibrosis centrolobulillar y eventualmente cirrosis (relacionada con la obliteración de las venas hepáticas y las venas portales)^{41,48}. Sin embargo, estas lesiones clásicas también han cambiado y en algunas ocasiones esta enfermedad se manifiesta con características de colestasis crónica consistentes en reacción ductular y fibrosis periportal que recuerda una obstrucción biliar o enfermedad biliar crónica como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o colangiopatía isquémica. En estos casos es fundamental evaluar el árbol biliar antes de atribuir las lesiones a rechazo crónico^{12,46}.

Otras alteraciones

Hepatitis idiopática

Es una entidad que describe aquellos pacientes que presentan características histológicas compatibles con hepatitis crónica no relacionada con recidiva de la enfermedad de base o enfermedad *de novo*. Su prevalencia varía según los estudios, pero oscila entre el 10 y el 50% de las biopsias de protocolo realizadas después del primer año postrasplante, y puede alcanzar el 60% en niños a los 10 años del trasplante^{5,10,49,50}. La mayoría de los pacien-

Tabla 4 Diferencias histológicas entre recidiva de la hepatitis C y rechazo agudo

Lesión histológica	Rechazo	Recidiva hepatitis C
Inflamación portal	Infiltrado mixto	Células mononucleares
Hepatitis de interfase	Generalmente ausente	Generalmente presente
Lesión del conducto biliar	Variable en rechazo agudo tardío	Generalmente presente pero es leve y afecta a la minoría de los espacios porta
Endotelitis portal	Generalmente presente	Generalmente presente pero es leve y afecta a la minoría de los espacios porta
Reacción ductular	Raro	Frecuente, muy prominente en hepatitis colestásica fibrosante
Hepatitis de interfase	Raro, pero puede estar presente en formas hepáticas de rechazo	Frecuente
Inflamación lobulillar	Generalmente leve, puede ser más prominente en rechazo grave (perivenular)	Frecuente
Perivenulitis central	Frecuente	Raro, si está presente solo afecta a la minoría de las venas centrales
Fibrosis	No	Sí

tes están asintomáticos y tienen una función del injerto normal, y algunos pacientes pueden tener mínimas elevaciones de las transaminasas. En un estudio realizado en nuestro centro se encontró que el 34% de 53 pacientes con más de 10 años tras el trasplante hepático presentaban lesiones compatibles con hepatitis crónica idiopática⁵¹. En pacientes con pruebas hepáticas normales, la severidad de la lesión histológica parece estar correlacionada con los niveles de ALT. Desde el punto de vista histológico, esta entidad se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio portal mononuclear asociado a hepatitis de interfase de grado variable. Es frecuente encontrar cambios inflamatorios lobulillares, más marcados en la región perivenular y asociado con necrosis confluyente o en puentes.

Estudios realizados en niños han encontrado una asociación entre estas lesiones y la presencia de anticuerpos o ciertas características de rechazo, sugiriendo la hepatitis crónica idiopática podría representar una forma de daño del injerto inmunomediado^{8,52}. Esta hipótesis está apoyada por el hecho de que el aumentar la inmunosupresión puede prevenir la progresión de la fibrosis y por que el rechazo tardío puede presentar características de hepatitis que recuerdan una hepatitis viral o autoinmune^{8,53}. Por otra parte, se ha puesto de manifiesto que la presencia de hepatitis crónica en las biopsias de protocolo puede ocasionar fibrosis y cirrosis a los 10 años del trasplante en el 50-70% de los niños⁸ y el 27% de los adultos⁵³.

Anomalías estructurales

Estas alteraciones están presentes en 20-30% de las biopsias más de 5 años postrasplante. La lesión más común es hiperplasia nodular regenerativa, pero también puede observarse desorganización de las trabéculas hepatocitarias, fibrosis perisinusoidal, atrofia, dilatación sinusoidal y lesiones oclusivas venosas. Las posibles causas son problemas vasculares, toxicidad a drogas (AZA) o daño inmunológico contra las células sinusoidales o las células del endotelio vascular. En la

mayoría de los casos estas lesiones se diagnostican en biopsias de protocolo y no presentan manifestaciones clínicas, pero algunos pacientes desarrollan signos de hipertensión portal y unos pocos progresan a insuficiencia hepática que requiere retrasplante.

¿Es necesario realizar biopsias de protocolo?

La prevalencia de lesiones histológicas en biopsias de protocolo realizadas a largo plazo tras el trasplante hepático es elevada (puede alcanzar un 90%) y en al menos la mitad de los pacientes la presencia de estas lesiones se acompaña de análisis hepáticos normales. En algunas ocasiones se detectan lesiones potencialmente significativas que podrían traducir la necesidad de realizar cambios en el tratamiento inmunosupresor⁸ o añadir nuevos medicamentos para el tratamiento de enfermedades específicas. Por el contrario, el hallazgo de biopsias normales o casi normales podría justificar la decisión de disminuir el tratamiento inmunosupresor si está clínicamente indicado (por presencia de efectos secundarios) o en protocolos de retirada vigilada de la inmunosupresión^{5,9,54}.

Por otra parte, existe evidencia de que estas lesiones podrían tener un impacto en el pronóstico del paciente y del injerto ya que pueden progresar a fibrosis significativa, cirrosis y finalmente fallo del injerto.

A pesar de la importancia de estas lesiones, la cantidad de biopsias de protocolo ha disminuido de manera considerable en las últimas décadas y actualmente la mayoría de los centros solo realizan biopsias de protocolo en receptores de trasplante hepático por el VHC para evaluar la progresión de la enfermedad. Ello se debe, probablemente, al hecho de que la biopsia hepática no deja de ser un procedimiento invasivo, costoso, no exento de complicaciones (aunque muy poco frecuentes)⁵⁵ y que está sujeto a un error de muestra importante que puede falsear los resultados. Para evitar estos problemas de la biopsia hepática, desde hace unos años, se han introducido las técnicas no invasivas para evaluar la fibrosis hepática. La más popular es la

elastografía de transición (Fibroscan®) que evalúa de una forma sencilla y rápida la rigidez del hígado y ha demostrado predecir correctamente la fibrosis en diferentes situaciones clínicas (especialmente en la hepatitis C)⁵⁶⁻⁶⁰. Un estudio reciente evaluó el papel de la elastografía de transición en la detección de lesiones histológicas no relacionadas con enfermedades virales a largo plazo tras el trasplante hepático. Los autores encontraron que valores superiores a 7,4 kPa se asocian con una probabilidad post-test de detección de lesiones histológicas del 100%⁶¹. Esta técnica podría ser utilizada para decidir qué pacientes pueden beneficiarse de la realización de una biopsia hepática en periodos tardíos del trasplante hepático aunque los datos requieren ser validados con mayor número de pacientes.

Conclusiones

Parece claro de los datos mencionados previamente que un porcentaje no despreciable de pacientes presentan lesiones histológicas en el injerto (por recidiva de la enfermedad de base, aparición de enfermedad *de novo* o aparición de lesiones compatibles con hepatitis crónica idiopática) que en la mayoría de los casos no se detectan en los análisis sanguíneos habituales. Además, estas lesiones pueden condicionar el pronóstico del paciente y del injerto, o cambios en el tratamiento inmunosupresor. Por lo tanto, es importante evaluar el injerto en periodos tardíos del trasplante hepático. Pero, ¿cuál es el mejor método para evaluar el injerto? ¿Es necesario realizar biopsias de protocolo a todos los pacientes? Actualmente no tenemos la respuesta a esta pregunta. Con los resultados de los estudios en este campo es probable que la respuesta sea sí. Sin embargo, la elastografía de transición hepática podría tener un papel en la selección de los pacientes que pueden beneficiarse de la realización de una biopsia hepática.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Antonio Rimola por su revisión crítica de este manuscrito.

Bibliografía

- European Liver Transplant Registry. [consultado 27/2/2012]. Disponible en: www.eltr.org
- Pappo O, Ramos H, Starzl TE, Fung JJ, Demetris AJ. Structural integrity and identification of causes of liver allograft dysfunction occurring more than 5 years after transplantation. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:192-206.
- Slapak GI, Saxena R, Portmann B, Gane E, Devlin J, Calne R, et al. Graft and systemic disease in long-term survivors of liver transplantation. *Hepatology*. 1997;25:195-202.
- Abraham SC, Poterucha JJ, Rosen CB, Demetris AJ, Krasinskas AM. Histologic abnormalities are common in protocol liver allograft biopsies from patients with normal liver function tests. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:965-73.
- Mells G, Mann C, Hubscher S, Neuberger J. Late protocol liver biopsies in the liver allograft: a neglected investigation? *Liver Transpl*. 2009;15:931-8.
- Sebagh M, Rifai K, Feray C, Yilmaz F, Falissard B, Roche B, et al. All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies. *Hepatology*. 2003;37:1293-301.
- Fouquet V, Alves A, Branchereau S, Grabar S, Debray D, Jacquemin E, et al. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl*. 2005;11:152-60.
- Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, Hubscher S. Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology*. 2006;43:1109-17.
- Ekong UD, Melin-Aldana H, Seshadri R, Lokar J, Harris D, Whittington PF, et al. Graft histology characteristics in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14:1582-7.
- Scheenstra R, Peeters PM, Verkade HJ, Gouw AS. Graft fibrosis after pediatric liver transplantation: ten years of follow-up. *Hepatology*. 2009;49:880-6.
- Hubscher S. What does the long-term liver allograft look like for the pediatric recipient? *Liver Transpl*. 2009;15 Suppl 2:S19-24.
- Hubscher SG. What is the long-term outcome of the liver allograft? *J Hepatol*. 2011;55:702-17.
- García-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35:680-7.
- Ramírez S, Pérez-Del-Pulgar S, Forns X. Virology and pathogenesis of hepatitis C virus recurrence. *Liver Transpl*. 2008;14 Suppl. 2:S27-35.
- Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl*. 2008;14 Suppl. 2:S36-44.
- Moreira RK. Recurrent hepatitis C and acute allograft rejection: clinicopathologic features with emphasis on the differential diagnosis between these entities. *Adv Anat Pathol*. 2011;18:393-405.
- Souza P, Prihoda TJ, Hoyumpa AM, Sharkey FE. Morphologic features resembling transplant rejection in core biopsies of native livers from patients with Hepatitis C. *Hum Pathol*. 2009;40:92-7.
- McCaughan GW, Zekry A. Mechanisms of HCV reinfection and allograft damage after liver transplantation. *J Hepatol*. 2004;40:368-74.
- Demetris AJ, Sebagh M. Plasma cell hepatitis in liver allografts: Variant of rejection or autoimmune hepatitis? *Liver Transpl*. 2008;14:750-5.
- Fiel MI, Agarwal K, Stanca C, Elhajj N, Kontorinis N, Thung SN, et al. Posttransplant plasma cell hepatitis (de novo autoimmune hepatitis) is a variant of rejection and may lead to a negative outcome in patients with hepatitis C virus. *Liver Transpl*. 2008;14:861-71.
- Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, Wiesner RH. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10:720-6.
- Sylvestre PB, Batts KP, Burgart LJ, Poterucha JJ, Wiesner RH. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: Histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transpl*. 2003;9:1086-93.
- Carbone M, Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35:446-54.
- Dubel L, Farges O, Bismuth H, Sebagh M, Homberg JC, Johanet C. Kinetics of anti-M2 antibodies after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1995;23:674-80.
- Morioka D, Egawa H, Kasahara M, Jo T, Sakamoto S, Ogura Y, et al. Impact of human leukocyte antigen mismatching on outcomes of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007;13:80-90.

26. Neuberger J, Gunson B, Hubscher S, Nightingale P. Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10:488–91.
27. Lerut J, Demetris AJ, Stieber AC, Marsh JW, Gordon RD, Esquivel CO, et al. Intrahepatic bile duct strictures after human orthotopic liver transplantation. Recurrence of primary sclerosing cholangitis or unusual presentation of allograft rejection? *Transpl Int.* 1988;1:127–30.
28. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology.* 1999;29:1050–6.
29. Vera A, Moledina S, Gunson B, Hubscher S, Mirza D, Olliff S, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis of liver allograft. *Lancet.* 2002;360:1943–4.
30. Kugelman M, Spiegelman P, Osgood MJ, Young DA, Trotter JF, Steinberg T, et al. Different immunosuppressive regimens and recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:727–32.
31. Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, Marelli L, Manousou P, Rolando N, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:138–43.
32. Duclos-Vallee JC, Sebach M. Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15 Suppl 2:S25–34.
33. Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG, Smith DM, Molmenti H, Crippin JS, et al. Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2002;8:519–26.
34. El-Masry M, Puig CA, Saab S. Recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation. *Liver Int.* 2011;31:291–302.
35. Malik SM, Devera ME, Fontes P, Shaikh O, Sasatomi E, Ahmad J. Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transpl.* 2009;15:1843–51.
36. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of “seed and soil”. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:613–20.
37. Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol.* 2004;40:3–7.
38. O’Grady J. The immunoreactive patient: Rejection and autoimmune disease. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 3:S29–33.
39. Salcedo M, Rodriguez-Mahou M, Rodriguez-Sainz C, Rincon D, Alvarez E, Vicario JL, et al. Risk factors for developing de novo autoimmune hepatitis associated with anti-glutathione S-transferase T1 antibodies after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:530–9.
40. Aguilera I, Sousa JM, Gavilan F, Bernardos A, Wichmann I, Nunez-Roldan A. Glutathione S-transferase T1 mismatch constitutes a risk factor for de novo immune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10:1166–72.
41. Neil DA, Hubscher SG. Current views on rejection pathology in liver transplantation. *Transpl Int.* 2010;23:971–83.
42. Hubscher SG. Transplantation pathology. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23:170–81.
43. Anand AC, Hubscher SG, Gunson BK, McMaster P, Neuberger JM. Timing, significance, and prognosis of late acute liver allograft rejection. *Transplantation.* 1995;60:1098–103.
44. Uemura T, Ikegami T, Sanchez EQ, Jennings LW, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Late acute rejection after liver transplantation impacts patient survival. *Clin Transplant.* 2008;22:316–23.
45. Demetris A, Adams D, Bellamy C, Blakolmer K, Clouston A, Dhillon AP, et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology.* 2000;31:792–9.
46. Demetris AJ, Adeyi O, Bellamy CO, Clouston A, Charlotte F, Czaja A, et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology.* 2006;44:489–501.
47. Desai M, Neuberger J. Chronic liver allograft dysfunction. *Transplant Proc.* 2009;41:773–6.
48. Nakazawa Y, Jonsson JR, Walker NI, Kerlin P, Steadman C, Lynch SV, et al. Fibrous obliterative lesions of veins contribute to progressive fibrosis in chronic liver allograft rejection. *Hepatology.* 2000;32:1240–7.
49. Berenguer M, Rayon JM, Prieto M, Aguilera V, Nicolas D, Ortiz V, et al. Are posttransplantation protocol liver biopsies useful in the long term? *Liver Transpl.* 2001;7:790–6.
50. Heneghan MA, Zolfino T, Muiesan P, Portmann BC, Rela M, Heaton ND, et al. An evaluation of long-term outcomes after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl.* 2003;9:921–8.
51. Londoño MCMR, Navasa M, García-Valdecasas JC, Rimola A, Sánchez-Fueyo A. Prevalence of histological lesions in long-term biopsies after liver transplantation. *J Hepatol.* 2011;54:S206.
52. Herzog D, Soglio DB, Fournet JC, Martin S, Marleau D, Alvarez F. Interface hepatitis is associated with a high incidence of late graft fibrosis in a group of tightly monitored pediatric orthotopic liver transplantation patients. *Liver Transpl.* 2008;14:946–55.
53. Syn WK, Nightingale P, Gunson B, Hubscher SG, Neuberger JM. Natural history of unexplained chronic hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:984–9.
54. Ekong UD. The long-term liver graft and protocol biopsy: do we want to look? What will we find? *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16:505–8.
55. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol.* 1986;2:165–73.
56. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48–54.
57. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2009;29:242–7.
58. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology.* 2006;43:1118–24.
59. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:1791–8.
60. Carrion JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology.* 2010;51:23–34.
61. Rigamonti C, Fraquelli M, Bastiampillai AJ, Caccamo L, Reggiani P, Rossi G, et al. Transient elastography identifies liver recipients with “non-viral” graft disease after transplantation: A guidance for liver biopsy. *Liver Transpl.* 2012.