



XXXV CONGRESO ANUAL DE LA FUNDACIÓN/ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Estrategias de optimización del trasplante hepático

M. Pleguezuelo, P. Barrera, R. Ciria, C. Llamaza, A. Poyato, G. Costán, J. Briceño, E. Fraga, J.C. Pozo, J. Muntané, A. Luque, P. López Cillero, J.L. Montero, S. Rufián y M. de la Mata*

Unidad de Trasplante Hepático, CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Introducción

El número total de trasplantes hepáticos (TH) realizados en nuestro país durante el año 2008 fue de 1.108, lo que supone una tasa de 24 trasplantes por millón de habitantes¹. La tasa de donaciones en España es la más alta del mundo, con 34,6 casos por millón de habitantes, lo cual ha posibilitado un aumento progresivo de actividad trasplantadora. Sin embargo, el número de candidatos a trasplante excede al de donantes. La probabilidad de TH o porcentaje de pacientes en lista de espera que se trasplantó durante el año 2008 fue del 51,7%¹. En los últimos años se ha producido una clara mejoría de las tasas de supervivencia, de modo que en 2006-2008 la supervivencia al año y a los 3 años fue del 81,3 y el 72,4%, respectivamente¹. No obstante, deben establecerse medidas encaminadas a optimizar estos resultados, dirigidas hacia todas las etapas del procedimiento de trasplante.

Factores relacionados con el receptor

El crecimiento dispar entre la actividad de trasplante y la cifra de receptores potenciales ha provocado un mayor tiempo de permanencia en lista en muchas unidades de trasplante y, con ello, un aumento del número de fallecimientos durante la espera, que en España oscila en torno a un 8%¹. Los factores que determinan la mortalidad en lista de espera incluyen no sólo la tasa de donantes y el número de pacientes incluidos, sino también el modo en que se ad-

judican los órganos. Ante esta situación, es de vital relevancia la aplicación de métodos para una adecuada selección de los candidatos y del momento de trasplante.

Momento del trasplante. Criterios mínimos de acceso al trasplante hepático

La elección del momento de acceso a la lista de espera es uno de los aspectos más controvertidos del TH. Con la finalidad de homogeneizar este criterio, se ha generalizado la utilización de un sistema de medición de gravedad de la enfermedad hepática, basado en 3 parámetros objetivos (bilirrubina total, cociente internacional normalizado y creatinina sérica), conocido como baremo MELD (Model End Stage Liver Disease). Este modelo proporciona una puntuación que permite estimar el riesgo de muerte en los 3 meses siguientes a su cálculo, facilitando por tanto una información pronóstica de gran valor. Sin embargo, algunas enfermedades hepáticas y determinados episodios de descompensación no quedan bien representados en su gravedad por la puntuación MELD². La priorización de este grupo de pacientes no está bien resuelta hasta el momento, aunque se intenta compensar con puntos añadidos de modo empírico. En cualquier caso, se trataría de indicar la inclusión en lista de espera con una puntuación mínima, de modo que la mortalidad asociada al trasplante nunca fuese superior a la mortalidad asociada a la evolución natural de la enfermedad. Esta medida evitaría, además, las discordancias entre centros en el acceso a la lista de TH.

En 2005 Merion et al³, mediante un estudio de registro que trataba el TH como procedimiento terapéutico con intención de tratar, demostraron que la disminución de la mortalidad debida al TH aumenta con el aumento de la puntuación MELD. Para ello, determinaron cuál sería la supervi-

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: mdelamatagarcia@gmail.com (M. de la Mata).

vencia de los pacientes con hepatopatía crónica en caso de permanecer en lista de espera al no recibir un órgano. Los receptores presentaron una mortalidad un 79% menor que los candidatos que permanecieron en lista (*hazard ratio* [HR] = 0,21; $p < 0,001$). Analizando los resultados según el MELD, con una puntuación MELD de 18 a 20, la mortalidad disminuye un 38% ($p < 0,01$) y la supervivencia aumentaría con el aumento del MELD hasta un máximo de MELD = 40, de tal modo que el TH disminuiría la mortalidad en un 96%, comparado con continuar en lista ($p < 0,001$). Por el contrario, con puntuaciones MELD bajas, la mortalidad durante el primer año post-TH es mucho mayor que la que tendría en caso de seguir en lista (HR = 3,64 para MELD 6-11, HR = 2,35 para MELD 12-14; ambas $p < 0,001$). Por tanto, el mayor beneficio de recibir un trasplante lo experimentarían los pacientes con alto riesgo de muerte durante la espera en lista (MELD ≥ 15). Posteriormente, según datos del mismo registro, se observó que al clasificar los pacientes en función de la etiología, aquellos con etiología tóxica y probablemente otras etiologías no asociadas a virus C podrían obtener beneficio del TH con una puntuación MELD > 12 puntos.

En 2008, la Sociedad Española de Trasplante Hepático estableció, mediante un documento de consenso⁴, que sólo deberían incluirse en lista de espera los pacientes con cirrosis descompensada con una puntuación > 10 en el sistema MELD. Finalmente, tras una reciente reevaluación de estos criterios, quedó establecida una puntuación MELD de 12 puntos o más para considerar a los pacientes con enfermedad hepática avanzada como candidatos a inclusión en lista de espera⁵.

Receptores de alto riesgo

En el registro más reciente de la Organización Nacional de Trasplantes, las causas más frecuentes de exclusiones de la lista de espera fueron la mejoría de los parámetros de función hepática y el agravamiento de la situación clínica más allá de unos límites no bien definidos pero predictivos de una reducida probabilidad de éxito postoperatorio. Los resultados del trasplante pueden mejorarse evitando el trasplante en pacientes con bajo riesgo de mortalidad en lista activa, pero también excluyendo a los pacientes con hepatopatía muy avanzada o con comorbilidad importante.

Model End Stage Liver Disease

Actualmente, se defiende que estadios muy avanzados de hepatopatía deberían contraindicar la realización del trasplante. Esta idea tiene como propósito aumentar la supervivencia post-TH, ya que pacientes con función hepática y/o renal muy deteriorada, probablemente no superarían el estrés que conlleva dicha intervención. Se ha intentado determinar el grado de afectación a partir del cual un paciente debe considerarse no apto para TH mediante el baremo MELD. Hasta el momento, no hay estudios que aporten datos concluyentes a este respecto, pero algunos autores defienden que por encima de una puntuación MELD de 40, la realización de TH debe evitarse⁶.

Comorbilidad

Un análisis de los trasplantes realizados desde 1988 hasta 1996 en Estados Unidos, mostró que los receptores con obe-

sidad grave (índice de masa corporal [IMC] > 35) tenían mayor mortalidad post-TH. Sin embargo, sólo la obesidad mórbida se asoció de manera independiente con la mortalidad⁷ y, por ello, según la American Association for the Study of the Liver Diseases, debe ser considerada una contraindicación para el TH⁸. Sin embargo, los resultados de estudios más recientes han hecho que este aspecto se cuestione, ya que no se han encontrado diferencias en la mortalidad durante la permanencia en lista ni en la supervivencia post-TH de pacientes obesos comparadas con las de aquellos con IMC normal. Otros factores de comorbilidad, como la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia renal o haber sido sometido a una cirugía previa, han sido también propuestos como posibles factores relacionados con un peor pronóstico post-TH; sin embargo, hasta el momento, los resultados no son concluyentes^{9,10}.

Model End Stage Liver Disease-sodio

Con la implementación del MELD como sistema de adjudicación de órganos en el TH, los receptores son aquellos con la puntuación MELD más elevada, independientemente del tiempo en lista. Probablemente, uno de los factores que hacen que este sistema sea el que con más precisión establece el riesgo de mortalidad en lista, es la inclusión del valor de creatinina sérica. El desarrollo de disfunción renal en pacientes cirróticos conlleva un ensombrecimiento del pronóstico. El desarrollo de una hiponatremia dilucional¹¹ en estadios avanzados de cirrosis se asocia también a un mal pronóstico¹².

La adición de la concentración de sodio al sistema MELD (MELDNa) ha demostrado aumentar la precisión para predecir la mortalidad a corto plazo¹³. Una de las limitaciones más criticadas de su aplicabilidad es la variabilidad interlaboratorio para la medición de la natremia. Además, el valor de sodio en suero puede variar fácilmente al estar sometido a numerosos factores intrínsecos y extrínsecos, como el uso de diuréticos o de sueroterapia. Asimismo, se ha observado que los pacientes con hiponatremia tienen más probabilidad de presentar complicaciones neurológicas, infecciosas y renales en el post-TH¹⁴, por lo que la aplicación de este sistema que favorecería el trasplante de estos pacientes, podría llevar a un empeoramiento global del pronóstico post-TH.

A la luz de estos datos, en Andalucía se ha adoptado la aplicación del baremo MELDNa únicamente en casos de ascitis refractaria, una de las situaciones en las que la puntuación MELD con frecuencia infraestima el riesgo de mortalidad en lista de espera.

Selección del donante. Matching donante-receptor

De los 1.577 donantes generados en España durante 2008, 1.414 (89,7%) fueron aceptados como donantes hepáticos. De los hígados generados, un 25,8% se desechó para el trasplante. Desde el año 2000 el porcentaje de hígados desechados se ha mantenido por encima del 20%. La principal causa de no implante fue el hígado patológico (90%), y las causas más frecuentes fueron la esteatosis y el aspecto macroscópico. Otra causa para desechar el órgano fue la pato-

logía sistémica, tumoral o infecciosa (7,6%)¹. La edad del donante, la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y un estudio ecográfico patológico han demostrado ser las únicas variables relacionadas con la viabilidad de los órganos.

La supervivencia tras el TH depende principalmente de la gravedad de la enfermedad del receptor medida por la puntuación MELD. Sin embargo, la calidad del órgano trasplantado (Donor Risk Index, DRI) es también un factor importante que afecta a la supervivencia. Mediante la combinación del MELD y el DRI, sabemos que los pacientes con un MELD bajo (6-8) que reciben órganos con un DRI elevado presentan una mayor mortalidad asociada al trasplante de la que tendrían si continuaran en la lista de espera de TH (HR = 3,70; $p < 0,0005$)¹⁵. Por el contrario, todos los receptores con MELD ≥ 20 tienen una mayor supervivencia que la que tendrían si permanecieran en lista de espera, independientemente del DRI. Estos datos indican que el trasplante de órganos de alto DRI es efectivo, pero no para candidatos con MELD bajo, ya que disminuye las posibilidades de supervivencia de dichos pacientes y, además, impide que los candidatos con alto riesgo de muerte si no reciben un órgano sean trasplantados en el momento óptimo. En definitiva, de modo progresivo se impone la necesidad de perseguir, mediante un adecuado emparejamiento donante-receptor, un beneficio en la supervivencia asociada al procedimiento de trasplante¹⁶.

Factores quirúrgicos del trasplante

Desde la realización del primer trasplante hepático por Thomas Starzl en Denver en el año 1963, han sido múltiples las modificaciones técnicas aportadas por los diferentes grupos quirúrgicos implicados en este procedimiento con el fin de alcanzar cifras aceptables de morbilidad y mortalidad.

La clásica incisión denominada como Mercedes (subcostal bilateral con extensión a línea media subxifoidea) está siendo sustituida por la incisión *J-shape* (subcostal derecha con extensión subxifoidea a línea media) en múltiples grupos trasplantadores. La realización de esta incisión está asociada con un descenso significativo de la morbilidad asociada a la herida quirúrgica (el 3 frente al 19%; $p = 0,009$) y de hernia incisional (el 7 frente al 24%; $p = 0,002$)¹⁷. No obstante, la presencia de factores asociados (como obesidad, uso de esteroides, ascitis previa y tamaño del injerto) parece ser determinante relacionada con los acontecimientos adversos asociados a la incisión no analizados adecuadamente hasta la fecha¹⁸. Parecería recomendable la reducción o abandono precoz del uso de esteroides, así como el uso de sirolimus en el período postrasplante para evitar las complicaciones de la herida¹⁹. Un interesante artículo de Jafri et al aportó otro dato relevante: en casos de desproporción injerto-receptor, presencia de edema intestinal o politransfusión de hemoderivados, la colocación de una malla temporal de silastic para un cierre definitivo en un segundo tiempo constituye una alternativa eficaz que prevendría complicaciones, como el síndrome compartimental y la evisceración precoz^{19,20}.

La solución de preservación usada, así como el tipo de preservación del injerto, ha sido un interesante tema de

debate en los últimos años. Hasta la fecha, la preservación en frío del injerto hepático ha sido la norma habitual en los grupos trasplantadores. Recientemente, la aplicación de máquinas de perfusión normotérmicas se ha postulado como un mejor preservador del injerto, con tasas de supervivencia del injerto superiores en modelos animales²¹. Probablemente, la introducción de ensayos clínicos que comparasen la preservación en frío frente a la perfusión normotérmica sea adecuada en el momento actual²². Respecto a la solución de preservación, la evidencia existente es discrepante respecto a sus resultados. Si bien la solución de la Universidad de Wisconsin (UW) es la más ampliamente utilizada, estudios que valoran su eficacia respecto a las soluciones de Celsior e histidina-triptófano-ketoglutarato (HTK) revelan interesantes conclusiones. En el año 2004, Janssen et al²³ mostraron la superioridad de la UW respecto a Celsior y HTK en la protección de las células endoteliales frente a la lesión de preservación en cultivos celulares. Si bien el número de tejidos obtenido no fue elevado (15 muestras), los resultados fueron concluyentes a favor de la solución de UW y con la presencia de la isquemia fría como factor claramente influenciador de la lesión de preservación²². Posteriormente, estudios de comparación de HTK frente a UW mostraron una teórica disminución del número de complicaciones biliares en el grupo de HTK, tanto en donantes estándar y donantes con criterios expandidos²⁴, frente a UW que, a su vez, presentó una tasa mayor de complicaciones arteriales²⁵. Si bien una reciente revisión sistemática aporta las bondades de HTK respecto a las complicaciones biliares y coste respecto a UW²⁶, 3 estudios recientes han mostrado unos hallazgos que requieren una revisión de los resultados obtenidos con HTK: una mayor proporción de pancreatitis en injertos pancreáticos²⁷, una mayor inestabilidad hemodinámica en la fase posreperfusión en receptores de injertos procedentes de donante vivo²⁸ y un descenso en la supervivencia²⁹. En este último artículo, realizado sobre un análisis en 4.755 trasplantes realizados con HTK y 12.673 con UW procedente de datos de la UNOS, se observa una preocupante mayor tasa de pérdida de injerto (*odds ratio* [OR] = 1,2; $p = 0,012$), especialmente cuando el tiempo de isquemia fría supera las 8 h (OR = 1,3; $p = 0,007$) o cuando la edad del donante es >70 años (OR = 1,67; $p = 0,081$). Este reciente artículo previene de la tendencia a estandarizar el uso de HTK como solución de preservación en el TH.

Dentro de los aspectos puramente técnicos en la realización del trasplante, variables como la preservación de vena cava o el tipo de anastomosis de venosa, arterial o biliar han sido ampliamente discutidos en la bibliografía. En este sentido, debemos tener en cuenta que no sólo el tiempo de isquemia fría es un factor determinante en la supervivencia del injerto y su posterior adecuado funcionamiento³⁰; la duración de la fase anhepática y el tiempo de isquemia caliente³¹ son factores también importantes y, por tanto, la técnica y la rapidez en su realización son determinantes. La realización de la técnica de preservación de vena cava, conocida como *piggy-back*, ha sustituido progresivamente a la técnica clásica de reemplazo de vena cava inferior con realización de *bypass*. De manera global, numerosos artículos han mostrado los mejores resultados asociados a esta técnica³². No obstante, la variabilidad técnica en el momento de realizar la anastomosis de drenaje venoso es importante.

Así, hay grupos que apuestan por realizar una anastomosis a venas suprahepáticas media e izquierda con cavoplastia de 1 cm³³ mientras que otros realizan de forma sistemática una anastomosis a las 3 venas suprahepáticas para proporcionar un adecuado flujo y evitar problemas de drenaje, asociadas o no a maniobras modificadas de *hanging* hepático adaptadas al trasplante³⁴. Otros grupos han adoptado la realización de una cavocavostomía bien laterolateral o bien terminolateral, tanto de forma rutinaria³⁵ como en casos de complicación asociada al *piggy-back*, o en casos de retrasplante o de problemas de drenaje³⁵. Un interesante y reciente artículo de Quintini et al muestra la posibilidad técnica de usar una cavocavostomía mediante autosuturadora como solución a los problemas de *outflow* hepáticos³⁶. Parece evidente que el conocimiento de todas estas técnicas es imprescindible para el cirujano, pues todas pueden ser necesarias en casos de dificultad técnica o de complicaciones postrasplante. Es interesante ser extremadamente cautos a la hora de realizar la preparación del injerto. Así, cualquier posible fuga podría suponer un sangrado de difícil control en la región de la vena cava. El testado de ésta durante el trabajo de banco parece aportar un descenso en las complicaciones hemorrágicas postrasplante³⁷.

La realización de una derivación portocava temporal parece proporcionar un beneficio a la fisiología y hemodinámica del trasplante³⁸. Así, las mejorías en la función renal, estabilidad hemodinámica, la disminución del edema intestinal y la disminución de los requerimientos transfusionales se han demostrado en estudios previos³⁹.

La anastomosis arterial es probablemente uno de los aspectos más polémicos en cuanto a la técnica quirúrgica del trasplante. Parece evidente que las anastomosis vasculares complejas suponen un reto para el cirujano que realizará el trasplante, si bien no deberían influir de forma negativa en el resultado de éste⁴⁰. La interposición de injertos vasculares y la edad del donante se han postulado como factores predisponentes a la trombosis arterial⁴¹. Dos interesantes artículos han descrito una reducción de la incidencia de trombosis arterial postrasplante realizando la anastomosis arterioarterial en la salida de la gastroduodenal en detrimento del parche clásico de Carrell⁴² y realizando la sutura con puntos sueltos en lugar de la clásica sutura continua⁴³. En cuanto a la anastomosis biliar, la discusión parece estar establecida en el tipo de sutura y en el uso de tutores externos o internos. En el año 2003, Barkun et al demandaban la necesidad de realizar un ensayo clínico al observar una menor tasa de complicaciones biliares en el grupo en que se usó tutor biliar⁴⁴. En el año 2007, un grupo español publicaría un interesante estudio en el que observó que la aplicación de un tutor biliar implicaba una mayor complejidad en las complicaciones asociadas (fundamentalmente fístulas)⁴⁵. Si bien este estudio coincide en sus apreciaciones con otro publicado en 2009 que muestra la menor tasa de complicaciones biliares usando sutura continua sin tutor biliar⁴⁶, un reciente ensayo clínico del grupo alemán de Neuhaus ha demostrado que los trasplantes realizados sin tutor biliar presentan, en general, una mayor tasa de complicaciones biliares ($p < 0,0005$), recomendando su uso de forma sistemática⁴⁷. La realización de la anastomosis con sutura continua, a puntos sueltos o espatulaza, parece no tener influencia claramente demostrada hasta la fecha⁴⁸. También es

interesante el hecho de que el uso de drenajes profilácticos tras el trasplante no influye en los resultados de éste, según reporta un interesante estudio realizado por De Rougemont et al⁴⁹.

Factores postrasplante

Recidiva de la enfermedad primaria

La recidiva de la infección por VHC tras el TH es uno de los problemas más relevantes de los programas de trasplante. La infección del injerto por este virus es universal y un porcentaje importante desarrolla hepatopatía crónica y cirrosis. Como consecuencia, se ha demostrado una menor supervivencia del injerto y del paciente en los casos en los que la indicación del TH fue hepatopatía VHC comparado con otras indicaciones⁵⁰. Por ello, actualmente se está invirtiendo un gran esfuerzo para lograr reducir la recidiva VHC y mejorar con ello las cifras de supervivencia global post-TH. La instauración de tratamiento antiviral con peg-IFN (peg-interferón) y ribavirina (RBV), una vez constatada la reinfección del injerto, ha demostrado reducir la progresión de la enfermedad.

Un estudio aleatorizado comparó la evolución de 27 pacientes con recidiva leve de VHC tratados con peg-IFN + RBV, con la evolución de otros 27 que no recibieron tratamiento antiviral (grupo control). Ninguno de los pacientes del grupo control consiguió aclarar espontáneamente el VHC; sin embargo, casi la mitad (48%) de los que fueron tratados alcanzó una respuesta viral sostenida (RVS). Estos resultados se reflejaron también en la evolución histológica, ya que mientras el 70% de los individuos en el grupo control presentó una progresión de la fibrosis hepática ≥ 1 estadio, esto sólo ocurrió en el 26% de los pacientes tratados ($p = 0,001$). En el estudio multivariante, la terapia antiviral fue la única variable asociada con la estabilización/mejoría de la fibrosis hepática (OR = 3,7; intervalo de confianza del 95%, 1,3-10; $p = 0,009$). La evolución de un tercer grupo de individuos, en este caso con recidiva grave de VHC, que fue tratado con peg-IFN + RBV, mostró que la aparición de RVS es menor (18,5%) que en los casos en los que el tratamiento se inicia en fases más precoces. Estos datos sugieren que la instauración de terapia antiviral con peg-IFN y RBV en fases precoces de la recidiva de VHC podría ser la medida más adecuada para obtener una RVS, disminuyendo con ello la progresión de la fibrosis. Para ello, resulta imprescindible mantener un adecuado seguimiento de los pacientes trasplantados por cirrosis VHC, con obtención de biopsias, medición del gradiente de presión portal y/o realización de fibroscan⁵¹.

Inmunosupresión

Disfunción renal

La afectación de la función renal, ya sea de instauración aguda o crónica, supone una de las complicaciones más frecuentes del post-TH. Se ha estimado que entre un 25-50% de los pacientes trasplantados desarrolla disfunción renal aguda y en un 30-90% la disfunción será crónica. Los factores más importantes relacionados con su aparición son la

presencia de nefropatía antes del TH y el uso de inmunosupresores después de éste⁵².

El valor de creatinina sérica pre-TH ha demostrado ser uno de los factores más relacionados con la mortalidad post-TH⁵³. La prevención, la identificación y el tratamiento de las alteraciones de la función renal en pacientes cirróticos y, principalmente, en los que se encuentran en lista de espera, deben ser por tanto objetivos fundamentales. Algunas medidas útiles a este respecto incluyen la realización de profilaxis del sangrado por varices esofágicas, profilaxis y tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea, monitorización del tratamiento diurético, evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos aminoglucósidos y contrastes intravenosos, etc. De esta manera, se lograría una disminución en la tasa de disfunción renal pre-TH que tendrá como resultado una mejor supervivencia post-TH.

Sin embargo, es la toxicidad asociada a los fármacos inmunosupresores utilizados en el post-TH el factor más relevante para el desarrollo de disfunción renal aguda y crónica en estos pacientes. Los inhibidores de la calcineurina (ICN), ciclosporina A (CyA) y tacrolimus (Tac) causan una vasoconstricción de las arteriolas glomerulares que provoca una disfunción renal aguda, que suele ser reversible al interrumpir el tratamiento. Sin embargo, cuando los ICN provocan daño estructural (lesiones tubulares e intersticiales por isquemia), la alteración se hace irreversible⁵⁴. La monitorización de los valores de ICN en sangre durante los primeros meses post-TH podría disminuir el riesgo de aparición de disfunción renal, ya que aunque la nefrotoxicidad puede observarse con cualquier dosis, suele anticiparse con mayores dosis. Además, parece haber cierta susceptibilidad individual para desarrollar nefrotoxicidad inducida por ICN, por lo que la realización de estudios para identificar factores que predisponen a la aparición de tal efecto permitiría seleccionar el tratamiento en función de las características individuales de cada paciente.

Los datos disponibles sobre los inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) no son concluyentes. Estudios experimentales realizados en animales y humanos han comunicado la ausencia de efectos nefrotóxicos⁵⁵. Sin embargo, se ha demostrado que cuando los mTOR se asocian a ICN, pueden incrementar los valores séricos de éstos, y con ello su nefrotoxicidad, y ocasionan elevación de la creatinina sérica y proteinuria. Estos datos se derivan de estudios con sirolimus y aunque la experiencia con everolimus es más limitada, éste parece presentar propiedades similares.

En un intento de disminuir la nefrotoxicidad causada por los ICN, se han propuesto diferentes protocolos de inmunosupresión que incluyen:

- Disminución de la dosis o retirada completa de ICN e introducción de mofetil micofenolato (MMF) o azatioprina (AZA). Estudios basados en la reducción de ICN junto con adición de MMF han demostrado lograr una mejoría de la función renal sin aumentar la incidencia de rechazo agudo^{56,57}. Sin embargo, la sustitución completa de ICN por MMF en los primeros meses postrasplante parece asociarse a una mayor probabilidad de rechazo⁵⁸, por lo que esta estrategia debería evitarse.
- Conversión de régimen con ICN a régimen con inhibidores de mTOR. Los resultados de estudios en pacientes con

disfunción renal establecida muestran datos contradictorios⁵⁵. A pesar de que en muchos de ellos la función renal parece mejorar con la sustitución de ICN por sirolimus, son numerosos los efectos adversos producidos por estos agentes.

- Terapia de inducción inicial para retrasar la introducción de ICN. En pacientes con función renal alterada en el momento del TH, se ha valorado el uso de terapia de inducción con otros agentes, como inhibidores de mTOR en combinación con MMF para retrasar el inicio de ICN. Esta estrategia terapéutica ha demostrado mantener estable la función renal sin acompañarse de un aumento del riesgo de rechazo⁵⁹.

Estos resultados ponen de manifiesto la ausencia de datos concluyentes en cuanto a la elección del régimen inmunosupresor más adecuado. Los ensayos aleatorizados que actualmente están en marcha aportarán nuevos datos a este respecto; mientras tanto, la elección de tratamiento debe hacerse de forma individualizada.

Factores de riesgo cardiovascular

Aproximadamente, la mitad de las muertes que se producen en pacientes trasplantados es atribuible a complicaciones relacionadas con la terapia inmunosupresora, incluyendo enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, infecciones o tumores⁶⁰.

Los efectos adversos más frecuentes asociados a los ICN incluyen hiperpotasemia, hipertensión arterial, neurotoxicidad (cefaleas, temblor, neuropatía o convulsiones) y disfunción renal. Con CyA las complicaciones más frecuentes son dislipemia e hiperplasia gingival, mientras que la aparición de diabetes es más frecuente con Tac.

La AZA se ha utilizado ampliamente como adyuvante de los ICN, sin embargo, en los últimos años hay una tendencia a usar MMF. Una de las razones puede ser la potencial aparición de hepatitis colestásica descrita con el empleo de AZA, mientras que el MMF carece de tal efecto y posee mayor potencia. Algunos efectos adversos asociados a MMF son depresión medular y síntomas gastrointestinales (náusea, diarrea, dolor abdominal o gastritis).

Algunos estudios han descrito un mayor riesgo de trombosis de la arteria hepática en relación con el uso de sirolimus, por lo que se ha sugerido que se evite durante el primer mes post-TH. Además, se ha asociado a neumonitis intersticial, una complicación infrecuente pero potencialmente fatal. Otras complicaciones más frecuentes asociadas a sirolimus son exantema, dislipemia, citopenias, alteraciones en la cicatrización, linfocitos y aftas orales. Debido a su toxicidad, el 20-30% de los pacientes que lo reciben presenta intolerancia.

Los efectos adversos de estos inmunosupresores son dependientes de las dosis. La estrecha ventana terapéutica de los ICN obliga a controlar sus valores en sangre y evitar la asociación con otros fármacos que puedan afectar su metabolismo o aumentar su toxicidad. La mayoría de las complicaciones que ocurren en el post-TH se asocia en mayor o menor medida a los inmunosupresores:

- La prevalencia de diabetes en pacientes trasplantados de hígado alcanza tasas del 33%^{61,62}. En su desarrollo influyen

- diversos factores, como la presencia de diabetes u obesidad pre-TH, la infección por VHC o el tratamiento con corticoides o con Tac a altas dosis⁶³. La incidencia de diabetes de novo es mayor durante el primer año post-TH (el 26% al año, el 9% a los 2 años y el 1% a los 3 años)⁶⁴. La reducción de la dosis de esteroides y/o de Tac constituye una medida útil para reducir el riesgo de desarrollo de diabetes. En caso de desarrollarse, su manejo debe ser igual que el de pacientes no trasplantados, con especial atención a prevenir la aparición de complicaciones cardiovasculares, renales, neurológicas, etc.
- La hipertensión arterial es otra de las complicaciones frecuentes en el post-TH⁶⁵. Su desarrollo se asocia al empleo de corticoides e ICN, principalmente CyA (CyA, 25-82% frente a Tac, 17-64%)^{66,67}. En estos pacientes la presión arterial debe mantenerse por debajo de 130/80⁶⁸. Para ello pueden emplearse diuréticos o bloqueadores beta (excepto carvedilol). Debe evitarse el uso de diltiazem, verapamilo y nicardipino, ya que éstos aumentan los valores de ICN.
 - La hipercolesterolemia aparece en un 16-43% de los trasplantados⁶⁹⁻⁷¹. Además de los fármacos inmunosupresores, otros factores relacionados con su aparición son la presencia de hipercolesterolemia, diabetes u obesidad pre-TH, así como el uso de diuréticos o bloqueadores beta⁷⁰. La CyA y los esteroides son los principales causantes del aumento del colesterol total y triglicéridos. Sin embargo, el efecto del Tac en este sentido es mucho más limitado. Por su parte, MMF y AZA no afectan significativamente el valor de lípidos. El manejo de la hiperlipidemia que no responde al tratamiento conservador debe incluir la disminución o interrupción de fármacos asociados a ésta, como CyA (que podrá sustituirse por Tac), esteroides, sirolimus, bloqueadores beta. Si estas medidas son ineficaces, deberá iniciarse tratamiento específico para disminuir los valores de lípidos en sangre.
 - La obesidad y sus complicaciones asociadas son otros de los problemas en los pacientes trasplantados, que en cierta medida pueden relacionarse con el uso de inmunosupresores. Aproximadamente el 28% de los pacientes trasplantados alcanza un IMC > 30. Los pacientes con sobrepeso antes del TH tienden a ganar peso tras éste y hasta el 22% de los no obesos antes del TH desarrolla obesidad en los primeros 2 años tras éste⁷². Una de las consecuencias más importantes es la aparición de esteatosis sobre el injerto⁷³. El tratamiento con esteroides se ha descrito entre los factores más influyentes en la ganancia de peso tras el trasplante. Se ha observado además que la CyA comporta un mayor riesgo de ganancia de peso que el Tac (el 46 frente al 27%, respectivamente)⁷⁴. Por ello, además de las medidas aplicables a la población general para reducir peso, debe tenerse en cuenta la posibilidad de eliminar o reducir la dosis de corticoides y/o convertir CyA a Tac.

Bibliografía

1. Memoria anual de la ONT. Disponible en: <http://www.ont.es>
2. Kamath PS, Kim WR. The model for end stage liver disease. *Hepatology*. 2007;45:797-805.
3. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:307-13.
4. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:82-91.
5. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Lista de espera, trasplante pediátrico e indicadores de calidad. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:702-16.
6. Merion RM. When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant? *Liver Transpl*. 2004;10 Suppl 2:S69-73.
7. Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology*. 2002;36:150-5.
8. Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:1407-32.
9. Nair S, Vanatta JM, Arteh J, Eason JD. Effects of obesity, diabetes, and prior abdominal surgery on resource utilization in liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl*. 2009;15:1519-24.
10. Volk ML, Hernández JC, Lok AS, Marrero JA. Modified Charlson comorbidity index for predicting survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:1515-20.
11. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med*. 2006;119 Suppl 1:S47-53.
12. Arroyo V, Rodes J, Gutiérrez-Lizarraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis*. 1976;21:249-56.
13. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359:1018-26.
14. Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology*. 2006;130:1135-43.
15. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant*. 2008;8:419-25.
16. Schaubel DE, Guidinger MK, Biggins SW, Kalbfleisch JD, Pomfret EA, Sharma P, et al. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transplant*. 2009;9:970-81.
17. Heisterkamp J, Marsman HA, Eker H, Metselaar HJ, Tilanus HW, Kazemier G. A J shaped subcostal incision reduces the incidence of abdominal wall complications in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14:1655-8.
18. Adani GL, Rossetto A, Bitetto D, Bresadola V, Baccarani U. Which type of incision for liver transplantation? *Liver Transpl*. 2009;15:452.
19. Mehrabi A, Fonouni H, Wente M, Sadeghi M, Eisenbach C, Encke J, et al. Wound complications following kidney and liver transplantation. *Clin Transplant*. 2006;20 Suppl 17:97-110.
20. Jafri MA, Tevar AD, Lucia M, Thambi-Pillai T, Karachristos A, Trumbull L, et al. Temporary silastic mesh closure for adult liver transplantation: a safe alternative for the difficult abdomen. *Liver Transpl*. 2007;13:258-65.
21. Brockmann J, Reddy S, Coussios C, Pigott D, Guirriero D, Hughes D, et al. Normothermic perfusion: a new paradigm for organ preservation. *Ann Surg*. 2009;250:1-6.
22. D'Alessandro AM. Normothermic liver preservation: is it time to come in from the cold? *Ann Surg*. 2009;250:7-9.
23. Janssen H, Janssen PH, Broelsch CE. UW is superior to Celsior and HTK in the protection of human liver endothelial cells against preservation injury 1. *Liver Transpl*. 2004;10:1514-23.

24. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, Milgrom MA, Chestovich P, Chihara RK, et al. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in extended criteria liver donors. *Liver Transpl.* 2008;14:365-73.
25. Rayya F, Harms J, Martin AP, Bartels M, Hauss J, Fangmann J. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in adult liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:891-4.
26. Feng L, Zhao N, Yao X, Sun X, Du L, Diao X, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution vs. University of Wisconsin solution for liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2007;13:1125-36.
27. Alonso D, Dunn TB, Rigley T, Skorupa JY, Schriener ME, Wrenshall LE, et al. Increased pancreatitis in allografts flushed with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution: a cautionary tale. *Am J Transplant.* 2008;8:1942-5.
28. Ko JS, Kim GS, Gwak MS, Yang M, Kim HK, Shin BS, et al. Greater hemodynamic instability with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution than University of Wisconsin solution during the reperfusion period in living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:3308-10.
29. Stewart ZA, Cameron AM, Singer AL, Montgomery RA, Segev DL. Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in deceased donor livers, especially those donated after cardiac death. *Am J Transplant.* 2009;9:286-93.
30. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:651-63.
31. Ijtsma AJ, Van der Hilst CS, De Boer MT, De Jong KP, Peeters PM, Porte RJ, et al. The clinical relevance of the anhepatic phase during liver transplantation 1. *Liver Transpl.* 2009;15:1050-5.
32. Miyamoto S, Polak WG, Geuken E, Peeters PM, De Jong KP, Porte RJ, et al. Liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. A comparison of conventional and piggyback techniques in adults. *Clin Transplant.* 2004;18:686-93.
33. Cescon M, Grazi GL, Varotti G, Ravaioli M, Ercolani G, Gardini A, et al. Venous outflow reconstructions with the piggyback technique in liver transplantation: a single-center experience of 431 cases. *Transpl Int.* 2005;18:318-25.
34. Perkins JD. Venous outflow obstruction in liver transplantation is associated with the anastomotic technique. *Liver Transpl.* 2007;13:1751-2.
35. Polak WG, Nemes BA, Miyamoto S, Peeters PM, De Jong KP, Porte RJ, et al. End-to-side caval anastomosis in adult piggyback liver transplantation. *Clin Transplant.* 2006;20:609-16.
36. Quintini C, Miller CM, Hashimoto K, Philip D, Uso TD, Aucejo F, et al. Side-to-side cavocavostomy with an endovascular stapler: Rescue technique for severe hepatic vein and/or inferior vena cava outflow obstruction after liver transplantation using the piggyback technique. *Liver Transpl.* 2009;15:49-53.
37. Orug T, Jarufe N, Soonawalla Z, Tekin K, Mirza DF, Mayer D. Back table procedure for the modified piggyback technique of liver transplantation: a simple test to identify caval leaks on the bench. *Exp Clin Transplant.* 2004;2:246-8.
38. Arzu GD, De RN, Montalti R, Masetti M, Begliomini B, Di BF, et al. Temporary porto-caval shunt utility during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:1937-40.
39. Figueras J, Lladó L, Ramos E, Jaurieta E, Rafecas A, Fabregat J, et al. Temporary portocaval shunt during liver transplantation with vena cava preservation. Results of a prospective randomized study. *Liver Transpl.* 2001;7:904-11.
40. Soliman T, Bodingbauer M, Langer F, Berlakovitch GA, Wamser P, Rockenschaub S, et al. The role of complex hepatic artery reconstruction in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:970-5.
41. Vivarelli M, Cucchetti A, La BG, Bellusci R, De VA, Nardo B, et al. Ischemic arterial complications after liver transplantation in the adult: multivariate analysis of risk factors. *Arch Surg.* 2004;139:1069-74.
42. Lorenzin D, Adani GL, Comuzzi C, Sainz-Barriga M, Benzoni E, Bresadola V, et al. Comparison of two techniques of arterial anastomosis during adult cadaveric liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39:1879-80.
43. Coelho GR, Leitao AS Jr, Cavalcante FP, Brasil IR, Cesar-Borges G, Costa PE, et al. Continuous versus interrupted suture for hepatic artery anastomosis in liver transplantation: differences in the incidence of hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc.* 2008;40:3545-7.
44. Barkun JS, Tzimas GN, Cantarovich M, Metrakos PP, Deschenes M, Alpert E, et al. Do biliary endoprotheses decrease biliary complications after liver transplantation? *Transplant Proc.* 2003;35:2435-7.
45. Fernández-Aguilar JL, Santoyo J, Suárez Muñoz MA, Sánchez PB, Pérez DA, Ramírez C, et al. Biliary reconstruction in liver transplantation: is a biliary tutor necessary? *Cir Esp.* 2007;82:338-40.
46. Wojcicki M, Lubikowski J, Klek R, Post M, Jarosz K, Bialek A, et al. Reduction of biliary complication rate using continuous suture and no biliary drainage for duct-to-duct anastomosis in whole-organ liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:3126-30.
47. Weiss S, Schmidt SC, Ulrich F, Pascher A, Schumacher G, Stockmann M, et al. Biliary reconstruction using a side-to-side choledochocholedochostomy with or without T-tube in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2009;250:766-71.
48. Castaldo ET, Pinson CW, Feurer ID, Wright JK, Gorden DL, Kelly BS, et al. Continuous versus interrupted suture for end-to-end biliary anastomosis during liver transplantation gives equal results. *Liver Transpl.* 2007;13:234-8.
49. De Rougemont, Dutkowski P, Weber M, Clavien PA. Abdominal drains in liver transplantation: useful tool or useless dogma? A matched case-control study. *Liver Transpl.* 2009;15:96-101.
50. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology.* 2002;122:889-96.
51. Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M, García-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2007;132:1746-56.
52. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349:931-40.
53. Weismuller TJ, Prokein J, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, et al. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:736-46.
54. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Gines P, Textor S, Shihab FS, et al. Report of the First International Liver Transplantation Society Expert Panel Consensus Conference on Renal Insufficiency in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:S1-34.
55. Watson CJ, Gimson AE, Alexander GJ, Allison ME, Gibbs P, Smith JC, et al. A randomized controlled trial of late conversion from calcineurin inhibitor (CNI)-based to sirolimus-based immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transpl.* 2007;13:1694-702.
56. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant.* 2008;22:1-15.
57. Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwissen J, et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dys-

- function after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:1755-60.
58. Bilbao I, Castells L, Rojas L, Cancino J, Dopazo C, Castro E, et al. Immunosuppression based on mycophenolate mofetil in stable liver transplanted patients. *Int Immunopharmacol.* 2006;20:1977-83.
 59. Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl.* 2005;10:64-72.
 60. Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, Testa G, Jeyarajah DR, Goldstein RM, et al. Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. *Transplantation.* 1997;64:1801-7.
 61. Jindal RM, Hjelmessaeth J. Impact and management of post-transplant diabetes mellitus. *Transplantation.* 2000;15 Suppl 2: S58-63.
 62. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transpl.* 2001;7 Suppl 1:S13-21.
 63. Durrbach A. Diabetes after transplantation. *Nephrol Ther.* 2006;2 Suppl 3:S197-9.
 64. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, González E, Andreu H, Esmatjes E, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol.* 1996;25:64-71.
 65. Gonwa TA. Hypertension and renal dysfunction in long-term liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2001;7 Suppl 1:S22-6.
 66. Canzanello VJ, Textor SC, Taler SJ, Schwartz LL, Porayko MK, Wiesner RH, et al. Late hypertension after liver transplantation: a comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK 506). *Liver Transpl Surg.* 1998;4:328-34.
 67. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Rohal S, Bu-Elmagd K, Starzl T, et al. What have we learned about primary liver transplantation under tacrolimus immunosuppression? Long-term follow-up of the first 1,000 patients. *Ann Surg.* 1999;230:441-8.
 68. Mells G, Neuberger J. Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation.* 2007;83:1141-50.
 69. Charco R, Cantarell C, Vargas V, Capdevila L, Lázaro JL, Hidalgo E, et al. Serum cholesterol changes in long-term survivors of liver transplantation: a comparison between cyclosporine and tacrolimus therapy. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:204-8.
 70. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, Breto M, Carrasco D, De Juan M, et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transpl Surg.* 1997;3:416-22.
 71. Imagawa DK, Dawson S III, Holt CD, Kirk PS, Kaldas FM, Shackleton CR, et al. Hyperlipidemia after liver transplantation: natural history and treatment with the hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor pravastatin. *Transplantation.* 1996;62:934-42.
 72. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg.* 1998;4:285-96.
 73. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Mills AS, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl.* 2001;7:363-73.
 74. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, Textor SC, Wiesner RH, Porayko MK, et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl Surg.* 1997;3:1-9.