

# Trasplante hepático

## COMPLICACIONES TARDÍAS

INDICACIONES *pág. 159*

INMUNOSUPRESIÓN *pág. 164*

COMPLICACIONES PRECOCES *pág. 170*

VALENTÍN  
CUERVAS-MONS  
Hospital Universitario  
Puerta de Hierro. Madrid.

## Complicaciones a largo plazo del paciente con trasplante hepático

### Puntos clave

El paciente al que se le realiza un trasplante hepático sustituye una enfermedad grave que conlleva mal pronóstico a corto plazo por otras patologías que le permiten una supervivencia prolongada pero que precisan vigilancia y control.

Las causas de muerte después del primer año del trasplante son, por orden decreciente de frecuencia: a) la recidiva de la enfermedad; b) los tumores *de novo*; c) los problemas secundarios a la toxicidad de los inmunosupresores, y d) el rechazo crónico.

La prevención de las neoplasias de novo incluye mantener lo más bajo posible el nivel de inmunosupresión.

El tratamiento agresivo de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes) podría ayudar a disminuir la incidencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes trasplantados.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección de la enfermedad hepática terminal de cualquier etiología. La supervivencia del paciente después del trasplante es del 80% al primer año, del 68% al 5.º año, del 60% al 10.º año y del 57% a los 15 años<sup>1</sup>. Sin embargo, el paciente rara vez se cura definitivamente después del trasplante, ya que sustituye una enfermedad grave, la enfermedad hepática, que conlleva mal pronóstico a corto plazo y mala calidad de vida, por otras patologías que le permiten una supervivencia prolongada y buena calidad de vida, pero que precisan vigilancia y control. Estas patologías son secundarias a la medicación inmunosupresora o a la recidiva de la enfermedad por la que se realizó el trasplante. De hecho, las causas de muerte después del primer año del trasplante son, por orden decreciente de frecuencia: a) la recidiva de la enfermedad original (tumoral y no tumoral); b) las consecuencias de la sobreinmunosupresión (tumores *de novo*); c) los problemas secundarios a la toxicidad de los medicamentos inmunosupresores (muerte cardiovascular e insuficiencia renal), y d) las causas inmunológicas (rechazo crónico)<sup>2,3</sup>.

### Recidiva de la enfermedad primaria después del trasplante

Son pocas las enfermedades hepáticas del adulto que se curan para siempre con el trasplante, ya que casi todas ellas pueden recidivar. El riesgo de recidiva del carcinoma hepatocelular primario depende del tamaño y del estadio del tumor en el momento del trasplante. El riesgo es muy bajo si es un nódulo tumoral único con diámetro inferior a 5 cm, o cuando

existen menos de tres nódulos tumorales con un diámetro inferior a 3 cm cada uno. Por el contrario, la recidiva tumoral es casi la norma cuando existe invasión vascular tumoral macroscópica, el diámetro del tumor es superior a 5 cm o el tumor es multicéntrico. El pronóstico de la recidiva tumoral es muy malo, y es la causa fundamental de muerte de los pacientes trasplantados por tumor hepático maligno.

Las enfermedades no malignas también recidivan después del trasplante. En algunos casos, como en la hepatopatía por virus de la hepatitis B (VHB) o por virus de la hepatitis C (VHC), la repercusión de la recidiva en el injerto es grave. En los pacientes trasplantados por cirrosis por VHC existe recidiva de la infección viral en más del 90% de los casos. La progresión de la hepatitis C en el injerto es muy variable aunque, en general, es más rápida y más grave que en el paciente no trasplantado. Alrededor de un 5-10% de los pacientes tienen una forma grave de recidiva, que causa la rápida destrucción del injerto. El resto de los pacientes desarrolla una hepatitis crónica, y a los 5 años del trasplante el 10-20% de éstos tienen cirrosis en el injerto, con fallo del injerto por la recidiva viral en muchos casos, ya que existe una probabilidad de descompensación del 42% al año del diagnóstico de cirrosis<sup>4</sup>. La recidiva del VHC reduce significativamente la supervivencia del injerto a los 10 años del trasplante, es la causa primaria o secundaria más frecuente de muerte y la principal indicación de retrasplante en estos pacientes.

La tasa de recidiva del virus B depende del tipo de profilaxis realizada: 75-100% si no se realiza ninguna profilaxis; 20-30% cuando se administra gammaglobulina antihepatitis B, y 0-5% cuando se administra gammaglobulina antihepatitis B conjuntamente con lamivudina. El diagnóstico de recidiva de la hepatitis B es igual que en el enfermo no trasplantado.

Las enfermedades hepáticas autoinmunes también recidivan después del trasplante: hasta un 33% la hepatitis autoinmune, y hasta un 20% la cirrosis biliar primaria o la colangitis esclerosante primaria. La repercusión de la recidiva suele tener escasa trascendencia clínica. La evolución de la recidiva suele ser tan lenta que no acorta la supervivencia, al menos durante los primeros 10 años después del trasplante. La recidiva de la hepatitis autoinmune parece responder al incremento en la dosis de esteroides.

## Tumores malignos *de novo*

Son la segunda causa de mortalidad a largo plazo. Su incidencia oscila entre el 3 y el 8%<sup>5</sup>, y es doble de la esperada en una cohorte de población no trasplantada, de similar edad. El riesgo a desarrollar una neoplasia maligna aumenta con el paso del tiempo: 6% a los 5 años, 20% a los 10 y 55% a los 15 años después del trasplante<sup>6</sup>.

Los tumores más frecuentes son el cáncer de piel y labio (predominantemente carcinoma espinocelular, constituye el 30-37% de los tumores), los linfomas, el sarcoma de Kaposi, el carcinoma de cérvix uterino y el carcinoma anogenital. La incidencia de estos tumores es significativamente mayor entre la población trasplantada que en la población general. Por el contrario, los tumores más frecuentes en la población general (pulmón, mama, próstata, colon) no son más prevalentes en los pacientes trasplantados que en la población general.

En la patogenia de estos tumores se involucra la infección por virus oncogénicos: el virus de Epstein-Barr (VEB) en los procesos linfoproliferativos, el virus herpes tipo 8 en el sarcoma de Kaposi, y los papilomavirus con el carcinoma de cérvix uterino, de vulva, periné, ano, y posiblemente de piel. El efecto oncogénico directo de los medicamentos inmunosupresores es más discutido.

El 75% de las neoplasias *de novo* aparece después del primer año del trasplante. El tumor de presentación más precoz es el sarcoma de Kaposi (mediana 22 meses postrasplante), seguido de los procesos linfoproliferativos (mediana 32 meses). Los más tardíos son los tumores de piel y los carcinomas de vulva y periné (mediana 113 meses)<sup>5</sup>. En general, el tumor en el trasplantado aparece a edad más temprana, suele estar en un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico y es más agresivo y rápido en su evolución que en la población general. La enfermedad linfoproliferativa postrasplante es una proliferación anormal de células linfoides, muy heterogénea, que varía desde prolife-

ración policlonal de linfocitos a verdaderos linfomas malignos de gran agresividad. El 90% corresponde a proliferación de linfocitos B del receptor, asociado a infección por el VEB. Su incidencia oscila entre el 2 y el 2,8% en adultos, y el 10% en niños. Su presentación clínica varía desde cuadros de mononucleosis infecciosa, hasta verdaderos linfomas de estirpe B de naturaleza monoclonal. La mayoría son linfomas no hodgkinianos, de localización extranodal (70%), con afectación multiorgánica (53%) y con invasión del sistema nervioso central y tracto gastrointestinal. También es frecuente la invasión del injerto por el linfoma. La reducción de la inmunosupresión puede controlar o hacer regresar clínicamente el tumor en el 30% de los casos, sobre todo en los linfomas localizados. La resección quirúrgica es eficaz en la enfermedad localizada, y alcanza supervivencias cercanas al 75%. En los procesos diseminados, el tratamiento sistémico (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia con interferón alfa, gammaglobulina a altas dosis) es, en general, de poca utilidad. En los casos de infiltración linfomatoso exclusivamente del injerto, el retrasplante es el tratamiento de elección.

En la población trasplantada (0,4-4%) el sarcoma de Kaposi es 100 veces más prevalente que en la población general. Suele afectar a varones. La presentación más frecuente se localiza en piel y mucosa orofaríngea (61%), seguida de la afectación visceral (39%), fundamentalmente tracto gastrointestinal y pulmón. Con la reducción de la inmunosupresión se consigue la regresión de la neoplasia en el 50% de los casos, principalmente en las formas cutáneas. En los casos con afectación visceral, el tratamiento con quimioterapia es poco eficaz.

## Toxicidad directa de los medicamentos inmunosupresores, no relacionada con el efecto inmunosupresor

La enfermedad cardiovascular es la tercera causa de mortalidad tardía. Antes del trasplante hepático, los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad) son poco prevalentes. Después del trasplante, su prevalencia aumenta de manera muy importante debido a la administración crónica de esteroides y de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), que origina hipertensión arterial, insuficiencia renal, dislipemia y diabetes *de novo*.

### Lectura rápida



El paciente al que se le realiza un trasplante hepático sustituye una enfermedad grave, la enfermedad hepática —que conlleva mal pronóstico a corto plazo y mala calidad de vida— por otras patologías que, si se previenen y controlan, le permiten una supervivencia prolongada y una buena calidad de vida.

Estas patologías son mayoritariamente secundarias a la recidiva de la enfermedad por la que se realizó el trasplante, o a la medicación inmunosupresora que tiene que administrarse indefinidamente al paciente trasplantado.

Las causas de muerte después del primer año del trasplante son, por orden decreciente de frecuencia: a) la recidiva de la enfermedad (tumoral y no tumoral) por la que se realizó el trasplante; b) las consecuencias de la sobreinmunosupresión (tumores *de novo*); c) los problemas secundarios a la toxicidad de los medicamentos inmunosupresores (muerte cardiovascular e insuficiencia renal), y d) las causas inmunológicas (rechazo crónico).



## Lectura rápida



En los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C existe recidiva de la infección viral en prácticamente el 100% de los pacientes (reaparición del ARN viral en suero) pocos días después del trasplante. La evolución de la hepatitis C en el injerto es más rápida y más grave que en el paciente no trasplantado. Así, a los 5 años del trasplante el 80-90% de estos pacientes tiene hepatitis crónica, y el 10-28% cirrosis en el injerto.

Los tumores *de novo* son la segunda causa de mortalidad a largo plazo. Su incidencia después del trasplante hepático oscila entre el 3-8%. Los tumores *de novo* más frecuentes son el cáncer de piel y labio, los linfomas, el sarcoma de Kaposi, el carcinoma de cérvix uterino y el carcinoma anogenital.

La enfermedad cardiovascular es la tercera causa de mortalidad tardía. Después del trasplante aumenta la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesteremia, obesidad), principalmente debido a los medicamentos inmunosupresores.

El paciente con trasplante de hígado debe realizar revisiones médicas durante toda su vida para vigilar la función del injerto, el riesgo cardiovascular y la aparición de neoplasias *de novo*, así como para mantener el estado general de la salud, recomendado a toda la población general.



Así, al año del trasplante la prevalencia de estos factores de riesgo cardiovascular es significativamente mayor que en la población general de similares edad y sexo, y se mantiene casi sin cambios a lo largo de los años (tabla 1).

Los inhibidores de la calcineurina alteran la función del endotelio vascular, e incrementan la síntesis de sustancias vasoconstrictoras (endotelina, tromboxano A2), y disminuyen la síntesis de sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina). La consecuencia final es la producción de hipertensión arterial. También contribuyen a la hipertensión arterial los esteroides y la historia familiar. El objetivo terapéutico es mantener la tensión arterial por debajo de 135/85 mmHg si no existe proteinuria, o inferior a 125/75 mmHg si existe proteinuria<sup>7</sup>. En un primer escalón, el tratamiento se basa en normas higienicodietéticas (disminución de peso, actividad física aeróbica, moderación consumo de sal y alcohol, supresión de consumo de tabaco) y en la reducción o supresión de los es-

teroides. En un segundo escalón, se debe disminuir la dosis del inhibidor de calcineurina. El tercer escalón consiste en el tratamiento farmacológico antihipertensivo. No existe un régimen óptimo, a excepción de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) si existe proteinuria. La elección del agente se realiza según el filtrado glomerular (tabla 2), el grado de vasoconstricción renal, los valores de ácido úrico y de potasio, y su efecto sobre el metabolismo de los inhibidores de la calcineurina (tabla 3). Lo más habitual es el uso de antagonistas del calcio que no interfieran con el metabolismo de los inhibidores de la calcineurina.

La administración crónica de ciclosporina y tacrolimus origina también nefroangioesclerosis, lesión tubular y fibrosis intersticial, lo que causa

**Tabla 2.** Efecto sobre el filtrado glomerular de los fármacos antihipertensivos

Tipo de antihipertensivo	Efecto sobre el filtrado glomerular
Diuréticos	Sí
IECA*	Sí
ARA**	Sí?
Bloqueadores beta	No
Antagonistas del calcio	No

\*IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; \*\*ARA: antagonistas del receptor de la angiotensina.

**Tabla 1.** Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular al año del trasplante hepático

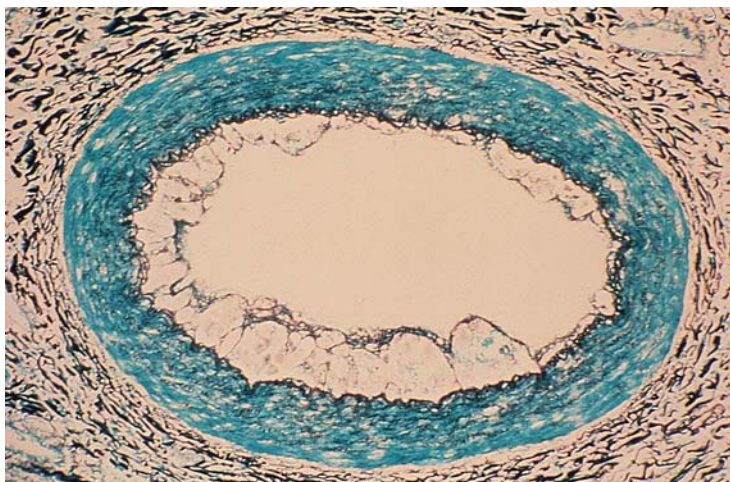
Hipertensión arterial	50-60%
Insuficiencia renal	40-50%
Dislipemia	13-25%
Diabetes mellitus	7-15%
Sobrepeso	30-40%

**Tabla 3.** Efecto de los antihipertensivos sobre el metabolismo de los inhibidores de calcineurina

Tipo de antihipertensivo	Efecto sobre el metabolismo de los inhibidores de calcineurina
Diuréticos	No
IECA*	No
ARA**	No
Bloqueadores beta	No
Antagonistas del calcio	Algunos
Aumentan los niveles:	Verapamilo Nicardipino Diltiazem
Sin efecto importante:	Nifedipino Felodipino Amlodipino Isradipino

\*IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; \*\*ARA: antagonistas del receptor de la angiotensina.





**Figura 1.** Rechazo crónico. Lesión arterial consistente en una reducción de la luz por presencia de histocitos en situación subendotelial.

insuficiencia renal crónica. Esta nefrotoxicidad crónica se correlaciona con la dosis y el tiempo de exposición al inmunosupresor, pero existe un componente idiosincrásico, de probable base genética. El 40-50% de los pacientes tienen insuficiencia renal crónica a partir del primer año del trasplante, precisando técnicas de sustitución renal entre el 3 y el 5% de los casos.

Ante un incremento sostenido de creatinina sérica mayor de 0,3 mg, y una vez excluidos los procesos renales o extrarrenales, se aconseja disminuir los niveles del inhibidor de calcineurina, y asociar micofenolato mofetil para evitar rechazo del injerto. De esta manera se suele evitar la progresión de la insuficiencia renal.

La dislipemia tiene un origen multifactorial (factores dietéticos, inhibidores de calcineurina y esteroides, diabetes mellitus y disfunción renal). El objetivo terapéutico es mantener el colesterol LDL (cLDL) inferior a 130 mg/dl. El tratamiento incluye dieta, ejercicio y modificación de la inmunosupresión (supresión de esteroides, sustitución de ciclosporina por tacrolimus o por micofenolato mofetil). Si estas medidas no son eficaces, se utilizan hipolipemiantes, donde las estatinas ocupan la primera opción terapéutica. Las estatinas lipofílicas (atorvastatina, cerivastatina, lovastatina y simvastatina) se metabolizan en el mismo sistema microsomal que ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, por lo que es preciso reducir la dosis (50%). Esta reducción de la dosis no es precisa con las estatinas hidrofílicas (pravastatina y fluvastatina).

La diabetes mellitus aparece en el 15-25% de los pacientes. Su patogenia es multifactorial, e incluye susceptibilidad genética y la medicación inmunosupresora (corticosteroides e inhibidores de la calcineurina). Su tratamiento en el paciente con trasplante hepático es similar al del paciente no trasplantado: la reducción o supresión de los corticosteroides y la disminución de los niveles del inhibidor de calcineurina facilitan su control.

## Rechazo crónico

Es una complicación que cada vez se da con menos frecuencia. Antes del año 1990, su incidencia era del 15-20%. En la actualidad, su incidencia es del 2-3%<sup>8</sup>. Se manifiesta como colestasis progresiva que origina la destrucción del injerto y el fallecimiento del paciente (fig. 1). Tacrolimus<sup>9</sup> y micofenolato mofetil<sup>10</sup> pueden controlar y revertir más de 90% de los episodios de rechazo crónico en estadio precoz. En casos avanzados, la única solución es el retrasplante. El rechazo crónico constituye el 20-25% de los retrasplantes<sup>11</sup>.

## Implicaciones para la práctica clínica

Después del trasplante hepático, existe el riesgo para el paciente de sufrir complicaciones por toxicidad directa de los medicamentos o por exceso de inmunosupresión, además del riesgo de recidiva de la enfermedad. Por esto, el paciente con trasplante hepático debe realizar indefinidamente un seguimiento ambulatorio, con un objetivo triple: *a)* vigilar la función del injerto; *b)* descartar/tratar complicaciones por exceso de inmunosupresión (tumores *de novo*), y *c)* evitar o tratar complicaciones debidas a la toxicidad directa de los inmunosupresores (hipertensión arterial, insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipercolesterolemia). El número de visitas a partir del primer año del trasplante suele ser de 2 a 4 al año. En cada visita se debe realizar una anamnesis y exploración física completa, incluyendo determinación de la tensión arterial y peso, y unas determinaciones complementarias de laboratorio (tabla 4).

La disfunción del injerto obliga a la realización de una ecografía hepática con Doppler, para descartar patología secundaria a estenosis/trom-

## Bibliografía recomendada

Carson KL, Hunt CM. Medical problems occurring after orthotopic liver transplantation. Dig Dis Sci 1997;42:1666-74.

Revisión de los problemas médicos que tienen los pacientes que sobreviven al postoperatorio inmediato del trasplante hepático.

Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik, Eghtesad B. *De novo* malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. Liver Transpl 2001;7:S109-S18.

Análisis de los tumores *de novo* que aparecen después del trasplante hepático. Presentan su experiencia propia y revisan la bibliografía.

Munoz SJ, Rothstein KD, Reich D, Manzarbeitia C. Long-term care of the liver transplant recipient. Clin Liver Dis 2000;4:691-710.

Revisión enfocada al médico de atención primaria de los problemas más frecuentes que presenta el paciente al que se le realiza un trasplante hepático.



## Bibliografía recomendada

Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia and obesity. *Liver Transpl* 2001;7:S13-S21.

Actualización de la importancia y el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con trasplante hepático.

Rosen HR. Disease recurrence following liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2000;4:675-89.

Revisión de la incidencia, repercusión, diagnóstico y tratamiento de la recidiva de la enfermedad por la que se realizó el trasplante.

Wiesner RH, Narayanan Menon KV. Late hepatic allograft dysfunction. *Liver Transpl* 2001;7:S60-S73.

Análisis de las causas tardías de disfunción del injerto hepático.

bosis de las anastomosis vasculares, o patología biliar. Una vez descartados estos procesos, es obligatorio determinar los niveles sanguíneos de los inhibidores de la calcineurina, un estudio de virus B y virus C y realizar biopsia hepática.

La prevención de las neoplasias *de novo* incluye mantener el nivel de inmunosupresión lo más bajo posible, evitando la inmunosupresión con anticuerpos antilinfocitarios para disminuir la incidencia de linfoma. Otras medidas incluyen el examen anual de piel, conjuntiva y mucosa orofaríngea (para detección precoz de Kaposi), el examen cutáneo anual y fotopro-

tección (para profilaxis y detección precoz del cáncer de piel), y el examen pélvico (para detección precoz del carcinoma anogenital y de cérvix). Las recomendaciones para el diagnóstico precoz de tumores, aplicadas a la población general, y la prohibición de tabaco y alcohol, son también válidas para los enfermos trasplantados.

El tratamiento agresivo de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes) podría ayudar a disminuir la incidencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes trasplantados.

**Tabla 4.** Visita ambulatoria del paciente con trasplante hepático

### Objetivos:

1. Vigilar la función del injerto
2. Descartar/tratar complicaciones por exceso de inmunosupresión (infecciones oportunistas y tumores *de novo*)
3. Evitar o tratar las complicaciones debidas a la toxicidad directa de los medicamentos inmunosupresores (hipertensión arterial, insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipercolesterolemia)

### Frecuencia a partir del primer año:

2-4 veces/año

### Contenido:

Anamnesis

Exploración física completa (incluyendo peso corporal y tensión arterial)

Determinaciones de laboratorio en cada revisión:

- Hemograma
- Bioquímica hepática general (transaminasas, bilirrubina total, albúmina, proteínas totales, tiempo de protombina)
- Perfil renal general (creatinina, urea, iones)
- Perfil lipídico (colesterol total y LDL, triglicéridos)
- Niveles sanguíneos de inhibidores de calcineurina (ciclosporina/tacrolimus)

Exploraciones a realizar una vez al año (y cuando esté indicado clínicamente)

- Estudio de virus B (serología y ADN) y virus C (ARN)
- Aclaramiento de creatinina, y sedimento urinario
- Ecografía Doppler abdominal.
- Biopsia hepática

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Registro español de Trasplante. 4.ª memoria 1984-2000. <http://www.msc.es>.
2. European Liver Transplant Registry. <http://www.eltr.org>.
3. ● Rabbkin JM, de la Melen V, Orloff SL, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Late mortality after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 2001;181:475-9.
4. ●● Berenger M, Prieto M, Rayon JM, Pastor M, Ortiz V, Carrasco D, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;2:852-8.
5. Galve ML, Cuervas-Mons V, Figueras J, Herrero I, Mata M, Clemente G, et al. Incidence and outcome of *de novo* malignancies after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:1275-7.
6. Haagsma E, Hagens VE, Schapveld M, van den Berg AP, de Vries EGE, Klompmaier I, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001;34:84-91.
7. ●● Kasiske BL, Vázquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(Suppl 15):S1-86.
8. Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:493-399.
9. Klein A and the US Multicenter FK506 liver study group. Tacrolimus rescue in liver transplant patients with refractory rejection or intolerance or malabsorption of cyclosporine. *Liver Transpl Surg* 1999;5:502-8.
10. Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Keck HH, Lobeck H, Neuhaus P. FK 506 and mycophenolate mofetil rescue for acute steroid-resistant and chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:2872-4.
11. Clemente G, Durán F, Loinaz C, Casanovas T, Rimola A, Jara P, et al. Late orthotopic liver retransplant: indications and survival. *Transplant Proc* 1999;31:511-4.