

# Trasplante hepático adulto

Danny Oksenberg R.

*Sección Gastroenterología, Unidad Trasplantes, HCUCCh.*

**SUMMARY** *In our environment experience and the outcome of orthotopic liver transplantation (OLT) were similar to that was observed in other countries. In Chile every year around 4.000 people die from cirrhosis of the liver and the waiting OLT list has grown, adding at present approximately 250 patients listed. It is therefore indispensable make an appropriate selection and ranking of patients for OLT. It describes the indications and contraindications of OLT, and the steps to refer a patient to heart transplantation with their respective assessment. It discusses the characteristics of the donor, in terms of their selection to improve the outcome of surgery, such as surgical technique of the same. It sets of immunosuppression regimens with or without renal receiver, and finally, the definition and treatment of acute cellular rejection.*

## INTRODUCCIÓN

En 1983 el NIH (National Institutes of Health, USA) declaró que el trasplante hepático ortotópico (THO) era una alternativa terapéutica eficaz para pacientes con enfermedades hepáticas avanzadas. Desde entonces, se han realizado cerca de 100.000 THO en el mundo, en más de 200 centros distintos. El THO (tanto en hepatopatías crónicas avanzadas como en hepatitis fulminante) tiene por objetivo primordial prolongar la sobrevida de los pacientes afectados, logrando una buena calidad de vida posterior al trasplante. Las tasas promedio de sobrevida actuarial de pacientes a 1 y 5 años son de aproximadamente 85% y 80% respectivamente. Los resultados generales del THO dependen de la causa primaria del daño hepático del receptor y del estado clínico del paciente al momento de la operación.

En nuestro medio, la experiencia y los resultados en THO han sido semejantes a lo observado en

otros países. En Chile, cada año fallecen alrededor de 4.000 personas por cirrosis hepática y la lista de espera de THO ha ido creciendo, sumando en la actualidad aproximadamente 250 pacientes enlistados. Cada año se realizan en Chile alrededor de 70 THO, con un total de 130 potenciales donantes cadáver en el país. Lamentablemente, aún muchos donantes potenciales no son utilizados por diversos motivos. De allí la necesidad de coordinar los requerimientos del país con las posibilidades reales de THO, teniendo en cuenta su elevado costo. Para ello es indispensable realizar una selección apropiada y jerarquización de pacientes para THO.

El THO debe ser considerado en cualquier paciente con una enfermedad hepática en la cual el trasplante puede extender la expectativa de vida más allá de lo pronosticado por la historia natural de la hepatopatía subyacente. Desde un punto de vista práctico, el THO se debe plantear en pacientes que tienen una expectativa de vida corta (prome-

dio de menos de un año), lo que habitualmente se sospecha en pacientes con hepatopatía crónica *Child-Pugh* B o C (mayor o igual a 7 puntos de esta clasificación), o en pacientes con una falla hepática aguda (fulminante) que cumplan los criterios del King's College de Inglaterra. En el caso de las enfermedades metabólicas congénitas, el THO se considera el tratamiento definitivo de algunas de estas patologías.

Los candidatos potenciales para un THO deben ser referidos oportunamente a los centros de trasplante para ser adecuadamente evaluados, definir su indicación de trasplante y asegurarse de que no existan contraindicaciones para el mismo y de que el paciente es capaz de tolerar el riesgo de dicho procedimiento. El THO aún se asocia a un significativo riesgo quirúrgico, consume grandes recursos económicos y determina el uso de inmunosupresión de por vida con sus consiguientes complicaciones.

### PASOS PARA REFERIR A UN PACIENTE PARA UN THO

- Establecer la presencia de una enfermedad hepática avanzada (aguda o crónica) o una enfermedad metabólica congénita, cuyo tratamiento definitivo sea el THO.
- Evaluar la posibilidad de que el THO sea capaz de prolongar la sobrevida y/o mejorar la calidad de vida del paciente.
- Excluir la presencia de una comorbilidad subyacente severa.
- Discutir con el paciente el lugar y equipo que se hará cargo del trasplante.
- Contactar al equipo de THO.

### INDICACIONES PARA EL THO (Tabla 1)

#### A. Enfermedades hepáticas crónicas

##### 1. Cirrosis hepática de origen no colestásico:

La indicación está determinada por:

- *Score Child-Pugh* mayor o igual a 7 (*Child* B o C).
- Aparición de complicaciones que en general conllevan un mal pronóstico:
  - Ascitis de difícil manejo o refractaria a tratamiento médico.
  - Encefalopatía hepática crónica y/o recurrente.
  - Peritonitis bacteriana espontánea.
  - Hemorragia digestiva alta de origen portal en pacientes con marcado deterioro de la función hepática (> B -7) o hemorragia recurrente.
  - En cirrosis por alcohol debe existir abstinencia de al menos 6 meses y un informe psiquiátrico favorable con respecto al grado de dependencia del alcohol.

**Tabla 1. Enfermedades hepáticas con indicación de trasplante**

- Cirrosis hepática no colestásica:
  - Cirrosis viral (B y C)
  - Cirrosis alcohólica
  - Cirrosis autoinmune
  - Cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica
- Enfermedades colestásicas crónicas no congénitas:
  - Cirrosis biliar primaria
  - Colangitis esclerosante primaria
  - Cirrosis biliar secundaria
  - Cirrosis en síndrome de sobreposición autoinmune
- Falla hepática fulminante (de cualquier etiología).
- Tumores de hígado:
  - Hepatocarcinoma (según estadio)
  - Metástasis de tumores neuroendocrinos
- Enfermedades metabólicas de origen hepático
  - Enfermedad de Wilson
  - Déficit de alfa 1 antitripsina
  - Polineuropatía amiloidótica familiar
- Enfermedades vasculares
  - Síndrome de Budd-Chiari
  - Enfermedad veno-oclusiva
- Fracaso de un injerto previo:
  - Fallo primario del injerto
  - Rechazo crónico ductopénico
  - Recidiva enfermedad primaria con las indicaciones descritas al inicio

## 2. Enfermedades colestásicas crónicas no congénitas:

La supervivencia de estas enfermedades puede predecirse con la aplicación de modelos pronósticos.

### a) Cirrosis biliar primaria:

- Modelo matemático de Clínica Mayo. Un valor mayor de 7.5 es indicación de THO.
- Criterios clínicos:
  - Bilirrubina mayor de 6 mg/dl.
  - Presencia de complicaciones: prurito intratable e invalidante, osteopenia grave, ascitis de difícil manejo o refractaria a tratamiento médico, encefalopatía hepática crónica y/o recurrente, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia digestiva alta de origen portal en pacientes con marcado deterioro de la función hepática (> B-7) o hemorragia recurrente.

### b) Colangitis esclerosante primaria:

- Criterios clínicos:
  - Bilirrubina mayor de 6 mg/dl.
  - Prurito intratable o invalidante
  - Osteodistrofia
  - Desnutrición
  - Astenia invalidante
  - Colangitis a repetición

## B. Enfermedades metabólicas y vasculares

La enfermedad de Wilson o el Síndrome de Budd-Chiari que se presentan como insuficiencia hepática aguda o hepatopatía crónica, tienen las mismas indicaciones que para hepatopatías crónicas o falla hepática aguda fulminante.

Otras indicaciones menos tradicionales son enfermedades metabólicas de causa hepática con repercusión extra hepática como la polineuropatía amiloide familiar y la hiperoxaluria.

## C. Tumores

- Hepatocarcinoma en hígado cirrótico: se ha validado el uso de los criterios de Mazzaferro.

- Tumor único menor de 5 cm.
- Hasta 3 tumores menores de 3 cm.
- Sin evidencias de metástasis a distancia y/o invasión vascular.
- Colangiocarcinoma: en casos especialmente seleccionados y utilizando estrictos criterios (Clínica Mayo).
- Metástasis: sólo tienen indicación las metástasis de tumores neuroendocrinos, con resolución de la enfermedad extrahepática.

## D. Insuficiencia hepática aguda

- Falla hepática fulminante: se recomienda el uso de los criterios de King's College (Tabla 2).

## E. Otras indicaciones inhabituales

- Hígado poliquistico con severo compromiso nutricional.
- Hemangioendotelioma.
- Fibrosis quística.
- Trauma hepático grave.

## CONTRAINDICACIONES PARA UN THO

Existen contraindicaciones generales y específicas a cada patología (Ej.: alcoholismo activo, hepa-

**Tabla 2. Indicación de trasplante en falla hepática fulminante**

CRITERIOS DEL KING'S COLLEGE	
•	<b>POR PARACETAMOL</b>
-	PH < de 7.3 (independiente del grado de encefalopatía).
-	INR > de 6.5 y creatinina en plasma > de 3.4 mg/dl, si hay encefalopatía III-IV.
•	<b>DE CAUSA DISTINTA AL PARACETAMOL</b>
-	INR > de 6.5
-	Tres o más de los siguientes criterios:
1.	Etiología: NoANoB, indeterminada, halotano o por reacción idiosincrásica a fármacos.
2.	Edad: < de 10 o > 40 años.
3.	Intervalo entre inicio de ictericia y aparición de encefalopatía mayor de 7 días.
4.	INR > 3.5
5.	Bilirrubina plasmática > 17.6 mg/dl.

tocarcinoma fuera de criterios, etc). La edad no constituye una contraindicación formal, pero los pacientes mayores de 70 años tienen resultados inferiores a la población más joven.

### A. Contraindicaciones absolutas

Situaciones que impiden técnicamente la realización del THO o disminuyen de forma muy importante la supervivencia:

- Enfermedad extrahepática grave o invalidante no reversible con THO.
- Síndrome hepato - pulmonar con  $pO_2 < 50$  mmHg.
- Hipertensión pulmonar grave con PAP media  $> 45$  mmHg.
- Infección activa grave extrahepática.
- Enfermedad por VIH activa no controlada.
- Trombosis extensa del eje espleno – mesentérico – portal.
- Adicción activa a drogas o alcohol.
- Ausencia de apoyo familiar y social.
- Edema cerebral incontrolable o fallo multiorgánico en falla hepática fulminante.

### B. Contraindicaciones relativas

Situaciones que por sí solas, no suponen una contraindicación absoluta, pero sí pueden constituir la por la sumatoria de ellas:

- Insuficiencia renal crónica avanzada.
- Peritonitis bacteriana espontánea o colangitis con  $< 48$  hrs de tratamiento.
- Portador VIH.
- Más de 70 años de edad.
- Enfermedad psiquiátrica grave o retardo mental severo.

## EVALUACIÓN DE LOS CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

Con objeto de establecer la indicación de trasplante hepático y de conocer si existen posibles contraindicaciones para el mismo, así como para obtener

datos de interés para el período postoperatorio, en los pacientes candidatos a trasplante hepático se debe realizar la siguiente evaluación:

- Historia clínica y exploración física completas.
- Evaluación en relación a la hepatopatía.
- Pruebas convencionales de función hepática.
- Marcadores virales
  - HBsAg. Si éste es positivo: HBeAg, anti-HBe y HBV- DNA.
  - Anti-HCV. Si éste es positivo: RNA-HCV cuantitativo y genotipo.
- Fibrogastroscofia
- Valoración de la permeabilidad portal:
  - ECO-Doppler abdominal.
  - En caso de que el ECO-Doppler sugiera trombosis portal o plantee dudas: angio-TAC y/o RM hepática y mesentérica.
- En hepatocarcinoma: estadiaje mediante ecografía, TAC/RM abdominal.
- Evaluación cardiocirculatoria (ECG):
  - Ecocardiograma: en pacientes con historia de alcoholismo, sospecha de cardiopatía o edad mayor a 50 años.
  - En pacientes con cardiopatía isquémica o factores importantes de riesgo coronario: pruebas de esfuerzo o de estrés con dobutamina.
  - Fondo de ojo: en pacientes diabéticos o con otros factores de riesgo cardiovascular.
  - Doppler de extremidades inferiores a enfermos con sospecha de vasculopatía periférica.
- Evaluación respiratoria:
  - Radiografía de tórax
  - Espirometría preoperatoria convencional
  - Gasometría arterial
- En caso de sospecha de síndrome hepatopulmonar: ecocardiografía con burbujas.
- En caso de sospecha de hipertensión pulmonar: ecocardiografía, estudio hemodinámico sistémico-pulmonar.

- Grupo ABO y Rh
- Evaluación del estado basal infeccioso (de importancia pre- y post-operatoria):
  - Anticuerpos anti-HIV
  - Anticuerpos anti-CMV
  - Anticuerpos anti-EBV
  - Anticuerpos anti-herpesvirus
  - Anticuerpos anti-toxoplasma
  - VDRL
  - Exploración de posibles focos sépticos, especialmente odontológicos.

### SELECCIÓN DEL DONANTE

Hay algunas cuestiones específicas del donante hepático que se asocian a una mala función precoz del injerto, como son la esteatosis por encima del 30-60% y su inestabilidad hemodinámica (de forma que requiera dosis elevadas de drogas vasoactivas). La edad límite del donante hepático ha evolucionado con el paso de los años. Hace una década se establecía como edad límite los 50-60 años. Sin embargo, en esta última década, se han realizado trasplantes hepáticos con éxito, con donantes de más de 70 años. De hecho, la edad media de los donantes aumenta cada año en todo el mundo. A pesar de estos buenos resultados iniciales, en los últimos años se ha comprobado que la supervivencia de los receptores de los injertos hepáticos de estos donantes de mayor edad es inferior. De forma especial, se ha comprobado que la edad del donante es un factor con gran importancia pronóstica en los pacientes trasplantados por cirrosis hepática por virus C, ya que los receptores de un injerto de un donante de mayor edad desarrollan más recidiva de la hepatitis C en el injerto hepático, con una evolución más rápida a la cirrosis. Los donantes con anticuerpos frente al antígeno del core del virus B (antiHBc-positivos), que suponen hasta el 15% de los donantes hepáticos en nuestro medio, tienen integrado el genoma del virus B en el genoma de sus hepatocitos. Por ello, el tratamiento inmunosupresor puede facilitar la reactivación del virus B en el receptor en un 50% de los casos, aproximadamente. En los últimos años, gra-

cias a los nuevos antivirales, eficaces frente al virus B, se ha comprobado que la supervivencia de los receptores de los injertos procedentes de donantes antiHBc-positivos es comparable a la de los receptores de injertos de donantes antiHBc-negativos. En la última década, se ha comenzado a utilizar como donantes hepáticos a los donantes con hepatitis C. Obviamente, estos injertos se utilizan solamente en receptores con cirrosis hepática por virus C y después de comprobar que el injerto hepático no tiene un daño histológicamente relevante. De esta forma, la supervivencia de los pacientes que reciben estos injertos es comparable a la de los pacientes que reciben injertos de donantes con serología de virus C negativa. La escasez de órganos para trasplante ha llevado en los últimos años al uso de donantes hepáticos que antes no se consideraban válidos. Otra fuente de órganos válidos para trasplante son los donantes a corazón parado, con los que se han conseguido resultados casi comparables a los obtenidos con los donantes convencionales. Una última fuente de donantes hepáticos son los donantes vivos. El trasplante hepático de donante vivo se desarrolló durante los años 90, en relación con el trasplante pediátrico. Posteriormente, en los países de Extremo Oriente, se iniciaron los primeros programas de trasplante hepático de donante vivo en adultos. A partir de estas experiencias positivas, el trasplante de donante vivo a adultos se extendió a Occidente, donde ya se han realizado varios millares. El donante hepático vivo es una persona joven y sana, que se somete a una evaluación exhaustiva en la que se descartan riesgos quirúrgicos y se estudia detalladamente la anatomía hepática. Cuando el receptor es un adulto, al donante se le realiza una hepatectomía derecha. La mortalidad asociada con la donación hepática a adultos es de un 0,3 - 0,5% aproximadamente.

### TÉCNICA QUIRÚRGICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

La incisión más utilizada es la subcostal bilateral ampliada a xifoides, también llamada incisión en Mercedes Benz, que ofrece un excelente campo quirúrgico, pero presenta un alto índice de even-

traciones. Por ello algunos grupos han optado por colocar directamente una malla en el momento del cierre, o bien utilizar otras incisiones alternativas.

### **Hepatectomía**

La disección del hilio hepático se inicia tras abrir el ligamento gastrohepático, y seccionando entre ligaduras las ramas de la arteria hepática. Posteriormente se secciona la vía biliar y se procede a la disección de la porta, liberándola del tejido linfograso que la rodea. A continuación se completa la movilización del hígado, seccionando todos los elementos de sostén del mismo.

### **Técnica clásica**

Una vez seccionados ambos ligamentos triangulares, se completa la movilización del lóbulo derecho. Se realiza la disección circunferencial de la vena cava infrahepática, para lo que es preciso ligar la vena suprarrenal derecha y se continúa la liberación del hígado del retroperitoneo en sentido craneal, generalmente seccionando el tejido conjuntivo entre ligaduras ya que suele albergar colaterales venosas dirigidas a la cava. Una vez completada esta disección, el hígado sólo se encuentra sostenido por las venas porta y cava. Antes de proceder a la sección de las mismas se realiza una prueba de pinzamiento, para comprobar si el paciente tolera los cambios hemodinámicos que tienen lugar al interrumpir el retorno venoso de todo el territorio infradiafragmático. Se coloca el *clamp* de la vena porta, seccionando ésta lo más distalmente posible y los de la cava supra e infrahepática, seccionando la misma de modo que queden los cabos más largos posibles. El inconveniente de esta técnica se deriva de la interrupción del retorno venoso, cuyas consecuencias son la hipotensión, un posible daño renal tras el pinzamiento de la cava y la congestión esplácnica. El hecho de tratarse de pacientes con hipertensión portal hace que tengan desarrolladas múltiples colaterales portosistémicas que derivan parcialmente la sangre durante la fase anhepática, colaborando a la estabilidad.

### **Preservación de cava o técnica de *piggy-back***

Consiste en la separación de la cava del hígado hasta dejar éste unido a la misma a través de las venas suprahepáticas. Para ello es preciso ligar las múltiples colaterales retrohepáticas que conectan el hígado con la vena cava. Las ventajas del *piggyback* son indiscutibles: mantiene la estabilidad hemodinámica al mantener permeable la vena cava, disminuye el tiempo de isquemia caliente al suprimir la anastomosis de la cava infrahepática y hace más fácil el retrasplante en caso de que sea necesario. El pinzado lateral de la vena cava produce una disminución moderada del flujo a través de la vena cava inferior y por ende, del gasto cardiaco, pero las presiones arterial media y venosa central no se alteran significativamente, probablemente debido a un aumento de la resistencia periférica total. Por el contrario, en la técnica clásica, la interrupción del flujo de la cava y porta producen una disminución del gasto cardiaco de un 40-50% y un aumento de las resistencias periféricas de un 75-90%. Todas estas ventajas han hecho que la técnica de *piggyback* sea utilizada de rutina para el trasplante hepático de adultos por muchos grupos en todo el mundo y sea la técnica más utilizada en nuestro país en la actualidad.

### **Anastomosis de la vena cava**

Técnica de *piggyback*. Generalmente se cierra el muñón de la cava infrahepática del donante y se realiza una anastomosis entre la cava suprahepática del donante y un manguito realizado con las tres venas suprahepáticas del receptor. La técnica de *piggyback* permite alterar el orden de las anastomosis, pudiendo aprovechar la descompresión esplácnica para realizar en primer lugar la anastomosis arterial y una vez reperfundido el injerto por esta vía realizar la anastomosis portal.

### **Anastomosis portal**

Deben recortarse ambos cabos de modo que no se produzcan torsiones o acodamientos. La anastomosis se realiza término-terminal.

### **Anastomosis arterial**

Admite gran variabilidad ya que se trata de comunicar el árbol arterial del donante con el del receptor y esto puede realizarse entre diversos puntos y con diversos tipos de anastomosis: látero-lateral, término-lateral o término-terminal. Cualquiera de ellas es válida, y la clave está en lograr una buena boca anastomótica y afrontar adecuadamente ambas íntimas mediante una sutura continua.

### **Anastomosis biliar**

La anastomosis biliar constituyó inicialmente el auténtico punto débil del trasplante hepático. Clásicamente se realizaba una anastomosis colédoco-colédoco término-terminal con puntos separados sobre un tubo de Kehr colocado a nivel del colédoco receptor y tutorizando la anastomosis. En pacientes con colangitis esclerosante primaria debe realizarse una hepático-yeyunostomía, recurso que también puede utilizarse ante una gran desproporción de calibres de las vías. La morbilidad asociada al tubo de Kehr y a su retirada así como la aparición de la colangiorresonancia que permite el diagnóstico de complicaciones biliares con igual fiabilidad que la colangiografía trans-Kehr, ha hecho que muchos grupos hayan abandonado su uso rutinario, realizando una simple anastomosis término-terminal.

## **INMUNOSUPRESIÓN**

### **1. Período intraoperatorio**

Metil-prednisolona iv, 1000 mg. en la fase anhepática.

### **2. Período postoperatorio inmediato: inmunosupresión inicial**

En la inmunosupresión inicial, los pacientes se clasificarán en dos categorías en relación a su función renal:

#### **2.1. Pacientes con insuficiencia renal o riesgo elevado de desarrollarla**

### **Definición:**

- Pacientes con insuficiencia renal en el postoperatorio inmediato, definida como:
  - creatinina > 1.2 mg/dl, y/u.
  - oliguria marcada < 0,5 mL/kg/hora que no responda a una expansión de volumen adecuada durante las primeras 12 horas de UCI.
- Pacientes sin los criterios anteriores, pero con riesgo elevado de desarrollar insuficiencia renal por inhibidores de calcineurina:
  - Hemorragia perioperatoria importante: requerimiento transfusional > 10 unidades de hemáties y/o colocación de parking.
  - Disfunción importante del injerto: GPT > 1500 U/L.
  - Ascitis refractaria antes del trasplante.
  - Hiponatremia relevante (Na < 125 mEq/L) antes del trasplante.

### **Inmunosupresión inicial en estos pacientes:**

- a) Micofenolato, 1000 mg/12 horas: vía oral si el paciente tolera esta vía de administración, o eventualmente por SNG.
- b) Corticoides: metil-prednisolona iv, a las dosis siguientes:
  - 200 mg en el día 1
  - 160 mg en el día 2
  - 120 mg en el día 3
  - 80 mg en el día 4
  - 40 mg en el día 5
  - A partir del día 6: metil-prednisolona iv o prednisona oral, 20 mg/día.
- c) A partir del día 3, en el momento en que se considere que la función renal lo permita y que no haya ninguna otra circunstancia que pueda desaconsejar la introducción de un inhibidor de calcineurina (p.e., hemorragia postoperatoria persistente, o problemas neurológicos importantes), añadir un inhibidor de calcineurina.

### **Tipo de inhibidor de calcineurina:**

Tacrolimus de preferencia, excepto los pacientes siguientes que recibirán ciclosporina:

- Diabetes pre-trasplante.
- Encefalopatía hepática pre-trasplante persistente o recidivante.

### **Dosis iniciales:**

- Tacrolimus: 0,05 mg/kg/día, vía oral, repartida en dos dosis separadas por 12 horas. Aumentar gradualmente la dosis o ajustarla, según la tolerancia renal, hasta llegar a niveles plasmáticos valle de 10-15 ng/ml (durante el mes 1 postrasplante).
- Ciclosporina: 5 mg/kg/día, vía oral, repartida en dos dosis separadas por 12 horas. Aumentar gradualmente la dosis o ajustarla, según la tolerancia renal, hasta llegar a los niveles plasmáticos C2 de 800-1200 ng/mL (durante el mes 1 postrasplante). Cuando se alcancen los niveles plasmáticos adecuados del inhibidor de calcineurina, suprimir la administración de micofenolato.

## **2.2. Pacientes restantes, es decir, sin problemas renales actuales o potenciales**

### **Inmunosupresión inicial en estos pacientes:**

- a) Corticoides: pauta idéntica a la descrita para los pacientes anteriores.
- b) Inhibidor de calcineurina:
  - Tipo de inhibidor de calcineurina: pauta idéntica a la descrita para los pacientes anteriores.
  - Inicio de la administración: entre las 6 horas y 18 horas posteriores al trasplante.

### **Dosis inicial si se administra tacrolimus:**

0,10 mg/kg/día, repartidos en dos dosis. Ajustar las dosis para lograr niveles plasmáticos de 10-15 ng/mL (durante el mes 1 postrasplante).

### **Dosis inicial si se administra ciclosporina:**

10 mg/kg/día, repartidos en dos dosis. Ajustar las

dosis para lograr niveles plasmáticos C2 entre 800-1200 ng/mL (durante el mes 1 postrasplante).

### **En caso de aparición precoz:**

Por ejemplo: dentro de la primera semana postrasplante de disfunción renal significativa creatinina sérica > 1,5 mg/dl u otros efectos secundarios adversos graves (por ejemplo: neurotoxicidad), reducir dosis y niveles de inhibidor de calcineurina, o, incluso, retirar, añadiendo micofenolato.

## **RECHAZO**

### **Rechazo celular**

Fenómeno inflamatorio en el injerto provocado por disparidad genética entre el donante y el receptor, afectando principalmente los ductos biliares interlobulares y el endotelio vascular. Clásicamente denominado rechazo agudo, comenzando en forma de crisis, durante los primeros días o semanas tras el trasplante y susceptible de revertir con tratamiento farmacológico.

Tener en cuenta que:

- a) Puede surgir en cualquier momento tras el trasplante.
- b) Puede tener características de mayor o menor severidad clínica (implicando o no tratamiento adyuvante).
- c) No siempre es un proceso reversible.
- d) Es un diagnóstico eminentemente histológico.

### **Incidencia:**

A pesar de las amplias variaciones entre los diversos centros referidos en la literatura, (30-100%), probablemente, dependiendo de los diferentes criterios de vigilancia clínica, epidemiológica (biopsias programadas) y del momento al que se refieren los estudios, los más recientes apuntan a tasas de incidencia de rechazo celular con significado clínico (que requieren tratamiento específico), entre el 30 y el 50% de los casos.

Raramente aparece antes del 4º día postoperatorio, cerca del 75% de los casos ocurren en las dos primeras semanas y más del 90%, en los primeros 3 meses post trasplante.

### Manifestaciones clínicas:

- Asintomático la mayor parte de las veces.
- Astenia, anorexia, malestar general, febrícula.
- Dolor en el hipocondrio derecho.
- Ictericia en un bajo porcentaje.

### Alteraciones bioquímicas:

- La hiperbilirrubinemia es preferentemente conjugada.
- Patrón de colestasis con elevación de fosfatasa alcalina y GGT.
- Patrón de citolisis con elevación de transaminasas.
- Elevación del tiempo de protrombina en un pequeño número de casos.
- Leucocitosis con neutrofilia y ocasionalmente eosinofilia.

## DIAGNÓSTICO

Los parámetros clínicos y las pruebas bioquímicas son indicadores con buena sensibilidad, pero con una baja especificidad.

	Bilirrubina	F.Alcalinas	GOT	GPT
Sensibilidad	94%	84%	56%	84%
Especificidad	7%	31 %	31 %	15%

Las técnicas de imagen, en presencia de alteraciones bioquímicas, contribuyen significativamente para el diagnóstico diferencial. Sin embargo, el diagnóstico definitivo es por una **biopsia hepática**.

Las dianas de la respuesta inflamatoria en el rechazo agudo son el epitelio biliar, endotelios venosos y en menor grado, los hepatocitos.

Las tres alteraciones histológicas más características del rechazo celular se observan en los espacios porta:

- 1) Infiltrado portal mixto, con predominio de linfocitos asociados a presencia de neutrófilos y eosinófilos.
- 2) Endotelitis, que consiste en la infiltración linfocitaria subendotelial y endotelial de las ramas venosas portales, llegando a producir prácticamente la rotura del endotelio venoso.
- 3) Colangitis no supurativa, que consiste en la degeneración y/o necrosis del epitelio ductal, asociada a infiltración linfocitaria peri o intra-epitelial.

Los criterios para el diagnóstico de un rechazo clínicamente relevante son:

- a) Evidencia bioquímica de disfunción del injerto (> 20% de aumento de bilirrubina, fosfatasa alcalinas o GPT).
- b) Evidencia de infiltrado portal mixto, con agresión clara de los ductos biliares.

El diagnóstico se refuerza si más del 50% de los conductos biliares están afectados o si hay endotelitis inequívoca de las venas portales o hepáticas.

### Diagnóstico diferencial:

1. Isquemia dependiente de trombosis vascular, normalmente arterial, que puede aparecer de forma aguda, originando un patrón de citolisis hepatocelular marcado, o de forma más insidiosa, pudiendo originar la formación de un absceso hepático isquémico, bacteriemia o rotura de la anastomosis biliar.
2. Lesión de preservación.
3. Colestasis de causa mecánica.
4. Colangitis aguda.
5. Colestasis simple posquirúrgica.
6. Infección bacteriana, hepática o extra-hepática.
7. Hepatitis vírica: herpes virus, CMV, Epstein-Barr, virus de la hepatitis.
8. Hepatotoxicidad por fármacos, especialmente por ciclosporina.

## PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE RECHAZO AGUDO

### 1) Administración de corticoides.

- Bolus de 1000 mg/día de metilprednisolona IV, durante 3 días.
- Disminución paulatina de la dosis de metilprednisolona los días posteriores, de forma similar a la pauta utilizada en el período postrasplante (“reciclaje”).

2) Verificar los niveles plasmáticos del anticalci-neurínico. En caso de haber estado utilizando Ciclosporina, y si el rechazo fue de cierta envergadura, o no se resuelve adecuadamente, se debe cambiar a tacrolimus.

Si no se produce normalización clínico/biológica en esta fase, se debe practicar biopsia hepática de seguimiento.

## REFERENCIAS

1. Carithers RL. AASLD PRACTICE GUIDELINES. Liver Transpl 2000;6:122-35.
2. Devlin J, O’Grady J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. British Society of Gastroenterology. Gut. 1999;45 Suppl 6:VI 1-VI 22.
3. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693-9.
4. Adam R, Del Gaudio M. Evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma J Hepatology 2003;39:888-95.
5. O’Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989;97:439-45.
6. Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. J Hepatol 2004;40:192-7.
7. Documento de consenso de indicaciones de THO. XXVII Congreso de la Asociación Española para el estudio del Hígado. Madrid. 21 a 22 febrero 2002
8. Fondevila C, Ghobrial RM. Donor selection and management. En: Busutill and Klintmalm (Eds.) Transplantation of the liver, second edition. Elsevier, Philadelphia 2005:515-28.
9. Cuende N, Grande L, Sanjuan F, Cuervas-Mons V. Liver transplant with organs from elderly donors: Spanish experience with more than 300 liver donors over 70 years of age. Transplantation 2002;73:1360.

### CORRESPONDENCIA

Dr. Danny Oksenberg Resiberg  
Sección Gastroenterología, Unidad Trasplantes,  
Departamento de Medicina  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumontt 999, Independencia, Santiago  
Fono - Fax: 269 1340  
E-mail: dannyoksenberg@hotmail.com

