

TRASPLANTE HEPÁTICO. OTROS PROBLEMAS MÉDICOS

F Casafont
E Fábrega

Los problemas médicos que pueden aparecer después del trasplante hepático son muy numerosos y en general están relacionados con la técnica quirúrgica, con el injerto o con el tratamiento inmunosupresor. Debido a la larga supervivencia que actualmente pueden tener estos enfermos, el reconocimiento y tratamiento de todos estos problemas, es de gran importancia. En este capítulo vamos a tratar de las complicaciones más frecuentes e importantes, diferentes de las infecciosas y del rechazo.

COMPLICACIONES BILIARES

La vía biliar sigue siendo un origen frecuente de complicaciones en el trasplante hepático, apareciendo entre el 7 y 34% de los pacientes, según las series. Las más frecuentes son las fugas y las estenosis

FUGAS BILIARES

Las fugas aparecen en más del 25% de los pacientes y suelen producirse en el lugar de inserción del tubo en T o en la anastomosis, fundamentalmente en la colédoco-coledocal. Con menos frecuencia, pueden producirse en la superficie de corte de un injerto reducido, en el remanente cístico o por algún conducto biliar accesorio. Las fugas a nivel de la anastomosis están provocadas en la mayoría de los casos por isquemia local, pero pueden ser también un signo de una isquemia más generalizada por oclusión de la arteria hepática. Por este motivo, en este tipo de fugas es obligado realizar un estudio vascular mediante Doppler o arteriografía para descartar un problema vascular. Clínicamente pueden manifestarse como dolor en hipocondrio derecho, pueden dar lugar a un cuadro de abdomen agudo provocado por una peritonitis biliar, o presentarse con los síntomas de un absceso intrabdominal. Debido al tratamiento corticoideo, el cuadro clínico puede quedar enmascarado y manifestarse únicamente por síntomas inespecíficos como febrícula o fluctuaciones en los niveles de ciclosporina y bilirrubina. Ante la sospecha de que exista una fuga, ésta debe confirmarse mediante colangiografía a través del tubo en T, o bien por vía endoscópica (CPRE) o percutánea (CPT). La gammagrafía hepatobiliar puede ser también de utilidad.

Tratamiento

Cuando la fuga por el sitio de inserción del tubo en T se produce después del clampaje del mismo, el tratamiento consiste en la reapertura del tubo de drenaje, lo que consigue controlar más del 80% de los casos. Estas fugas se asocian en ocasiones a problemas que dificultan el drenaje biliar, tales como estenosis, litiasis, hematomas o disfunciones papilares, que pueden hacer fracasar el tratamiento conservador. Cuando la medida anterior no es suficiente, se puede realizar una esfinterotomía para favorecer el drenaje biliar y en último caso, se puede dejar colocada una prótesis o un drenaje nasobiliar

Si la fuga se produce tras la retirada del tubo en T, algunos casos también responden simplemente a la realización de una esfinterotomía. Sin embargo, la mayoría suele requerir la colocación de una prótesis o de un drenaje nasobiliar. La prótesis, habitualmente de 7 a 12 F, se puede colocar con o sin esfinterotomía previa y suele dejarse durante un tiempo medio de 6 semanas, con lo que se consigue la resolución en un 90% de los casos. Algunos autores prefieren la utilización del drenaje nasobiliar con sondas 5-7F, ya que permite realizar controles radiológicos periódicos cada 3-5 días y su retirada es más sencilla. La fuga suele cerrarse en un tiempo medio de 6 días y el porcentaje de éxitos con este procedimiento es similar a la prótesis.

El tratamiento conservador de las fugas a nivel de las anastomosis es el mismo al descrito en el caso anterior, siendo el porcentaje de éxitos muy elevado en el caso de anastomosis colédoco-coledocales, mientras que en las anastomosis biliodigestivas suele fracasar. Anecdóticamente, se ha descrito la utilización de octreótido por vía subcutánea en el manejo de fistulas biliares con resultados satisfactorios, si bien son precisos estudios más amplios antes de recomendar su uso. La cirugía es necesaria cuando fracasan las medidas conservadoras en cualquiera de los casos antes mencionados y, como tratamiento de elección cuando la dehiscencia de la anastomosis colédoco-coledocal es completa y cuando la fuga se produce en el remanente cístico, en un conducto biliar accesorio o por la superficie de un injerto reducido.

Como consecuencia de la fuga biliar, se puede formar un biloma en el interior de la cavidad abdominal que, si es pequeño puede resolverse espontáneamente tras el tratamiento de la fuga, pero si es grande o está infectado debe drenarse, lo cual se hace habitualmente mediante la colocación de un catéter por vía percutánea con control radiológico, junto a la administración de antibióticos por vía intravenosa.

ESTENOSIS BILIARES

Las estenosis son las complicaciones biliares tardías más frecuentes y pueden estar producidas por cinco causas fundamentales: técnica qui-

rúrgica (edema, fibrosis), isquemia (trombosis arteria hepática, hipotensión, vasoconstrictores), daño inmunológico (rechazo crónico, incompatibilidad ABO), tiempos de preservación elevados (>12 horas) e infecciones (bacterias, CMV, cándida y *Cryptococcus*). Se dividen en anastomóticas y no anastomóticas, y éstas a su vez en hiliares y difusas.

Las que se originan en la anastomosis son las más frecuentes y aparecen de forma relativamente precoz, habitualmente entre los 2 y 6 primeros meses del trasplante.

Las estenosis hiliares son las que se originan en la bifurcación de los conductos hepáticos y las difusas son las que aparecen de forma múltiple en los conductos intrahepáticos. Su pronóstico es peor que el de las estenosis anastomóticas.

Clínicamente las estenosis biliares suelen ser asintomáticas y se presentan con una elevación de las enzimas de colestasis. Con menos frecuencia, se pueden manifestar con dilatación ecográfica de la vía biliar intrahepática o con cuadros de colangitis, que son más frecuentes en los casos de anastomosis bilodigestivas. En algunas ocasiones, ésta complicación sólo se sospecha cuando en la biopsia hepática aparecen signos de obstrucción biliar o colangitis.

Para confirmar el diagnóstico se debe realizar una colangiografía, habitualmente por vía endoscópica o percutánea, con cobertura antibiótica frente a gérmenes entéricos. Por la frecuente asociación con problemas isquémicos de la arteria hepática, se debe realizar también un estudio vascular mediante Doppler o arteriografía.

Tratamiento

Estenosis de la anastomosis. El tratamiento de elección de estas estenosis es la dilatación con balón, bien por vía percutánea o endoscópica, seguido de la colocación de una prótesis. Las dilataciones se realizan de forma progresiva comenzando con catéteres de pequeño calibre (4-6 mm), hasta conseguir un diámetro 1-2 mm superior al tamaño de la vía biliar distal a la estenosis. Las prótesis se deben retirar al cabo de 3 o 4 meses para prevenir su obstrucción y el desarrollo de colangitis. Si al retirarla, la estenosis persiste y necesita nuevas dilataciones o la eliminación del contraste está muy retardada (superior a 45 minutos), se recomienda volver a colocar una nueva. El tratamiento conservador logra resolver las estenosis en un 30-67% de los casos, con un porcentaje de complicaciones del 8-17%, siendo las más frecuentes la colangitis y pancreatitis. Para prevenir las complicaciones infecciosas se recomienda la administración de antibióticos de amplio espectro, antes y durante 3-5 días después del procedimiento.

En los casos en los que se necesitan múltiples dilataciones con repetidos cambios de prótesis, se puede plantear la colocación de una prótesis expandible o el tratamiento quirúrgico, que suele consistir en la conversión de la anastomosis a una colédoco-yeyunostomía.

El tratamiento conservador de las estenosis en las anastomosis biliodigestivas es el mismo, con la diferencia de que el éxito es mucho mayor, consiguiéndose la resolución del problema hasta en el 80% de los casos.

Estenosis no anastomóticas. La reparación quirúrgica de las estenosis hiliares es muy difícil, por lo que debe intentarse en primer lugar un tratamiento conservador con dilataciones y colocación de prótesis, realizado por vía percutánea, cuya eficacia está en torno al 30%. En las estenosis difusas, se puede intentar el tratamiento conservador de la estenosis predominante, pero los resultados son muy pobres. Por todo ello, en un elevado porcentaje de las estenosis hiliares y en la mayoría de las difusas, el único tratamiento posible es el retrasplante. A pesar de los malos resultados del tratamiento conservador, éste debe intentarse, ya que disminuye la posibilidad de las infecciones al aliviar la obstrucción, enlentece la progresión hacia la pérdida del injerto y permite que el paciente llegue en mejores condiciones al retrasplante.

OTRAS COMPLICACIONES BILIARES

Disfunción del esfínter de Oddi.- Esta complicación ocurre en el 5% de los pacientes trasplantados y suele aparecer entre la primera y la 330 semana postrasplante. Clínicamente se manifiesta con elevación de las enzimas de colestasis y una dilatación difusa de la vía biliar extrahepática. El diagnóstico se confirma por la mejoría de las pruebas hepáticas al desclampar el tubo en T y el retraso en la eliminación del contraste tras la colangiografía (superior a 15 minutos). Los estudios manométricos no han demostrado ser de utilidad. El tratamiento de elección es la esfínterotomía endoscópica y si esta no da resultado, la realización de una anastomosis biliodigestiva.

Coledocolitiasis.- La litiasis biliar se asocia en muchas ocasiones a la presencia de estenosis y en su aparición puede estar implicado el aumento en el índice litogénico de la bilis que se observa tras el trasplante hepático, el tratamiento con ciclosporina, las infecciones biliares, la presencia de catéteres en el interior de la vía biliar y los detritus provenientes de la descomposición del epitelio biliar. El tratamiento de elección es su extracción por vía endoscópica o percutánea. En algunos casos también se ha utilizado la litotricia extracorpórea con ondas de choque.

Hemobilia.- Esta complicación es poco frecuente y suele aparecer tras la realización de una biopsia hepática o una colangiografía percutánea. En ocasiones puede dar lugar a un cuadro hemorrágico grave o producir una obstrucción temporal de la vía biliar, por la formación de un coágulo. Este coágulo suele desaparecer espontáneamente en 48 horas por el efecto trombolítico de la bilis, pero si es de gran tamaño puede persistir, favoreciendo la aparición de colangitis e incluso de estenosis. Si la hemobilia se produce después de la colocación percutánea de una prótesis, esta puede tratarse recambiándola por una de mayor longitud. Si esta medida falla o se ha producido tras una biopsia hepática, el tratamiento de elección es la embolización selectiva mediante arteriografía. Cuando el coágulo persiste y da complicaciones, se debe intentar extraer por vía endoscópica o percutánea y, si no es posible, mediante cirugía.

COMPLICACIONES VASCULARES

TROMBOSIS DE LA ARTERIA HEPÁTICA

Aparece aproximadamente en el 5 % de los pacientes adultos y hasta en el 30% de la población infantil. En su aparición se han implicado factores de tipo técnico (arteria hepática con un diámetro menor a 3 mm, el uso de un injerto para la reconstrucción arterial y la necesidad de revisión de la anastomosis arterial), y de tipo médico (uso de plasma fresco intraoperatorio, la no utilización de heparina o dextrano-40 y la presencia de hematocritos elevados >44 %).

Suele ocurrir durante el primer mes después del TH y generalmente se manifiesta con fallo hepático fulminante. Otras formas de presentación son la fiebre, fuga biliar, infarto biliar y hepático con formación de abscesos y episodios recurrentes de bacteriemia. Sin embargo, hasta en un 20-30 % los pacientes permanecen totalmente asintomáticos. Excepcionalmente, la trombosis arterial aparece varios meses después del TH, manifestándose con estenosis de la vía biliar única o múltiple, o también por episodios recidivantes de bacteriemia

El diagnóstico de sospecha se realiza mediante ecografía-doppler, y se confirma mediante arteriografía mesentérica.

Profilaxis. En los pacientes de alto riesgo se debe realizar un tratamiento profiláctico con las siguientes medidas:

- 1) Mantener al paciente con hematocrito <35 % y hemoglobina <11 g/dl.
- 2) Tratamiento anticoagulante: Se han utilizado distintas pautas de

forma aislada o en combinación: a) Dextrano-40: Se inicia intraoperatoriamente a dosis de 5-10 ml/h durante 5 días. b) Heparina: Se administran 25 U/Kg/12 h de forma subcutánea, iniciándose cuando el tiempo de protrombina y tromboplastina parcial son menores de 20 y 40 segundos, respectivamente, manteniéndose durante todo el ingreso hospitalario. c) Aspirina: Durante 3 meses 20 mg/día vía oral en pacientes con peso <10 Kg o 40 mg/día vía oral si el peso es >10 Kg. d) Dipiridamol: Durante 3 meses 12.5 mg/8 h vía oral en paciente con peso <20 Kg o 25 mg/8h si el peso es >20 Kg.

3) Utilizar plasma fresco únicamente cuando los factores V y VIII se encuentran por debajo del 25% del valor normal.

Tratamiento. La trombosis de la arteria hepática en el postoperatorio inmediato requiere la realización de retrasplante, en la mayoría de los casos. No obstante, si la detección de la trombosis es precoz, ocasionalmente la revascularización urgente puede evitar el retrasplante. Para conseguir esta revascularización de la arteria hepática se han utilizado diversas técnicas: a) Trombectomía aislada pasando una sonda de Fogarty. b) Revisión de la anastomosis con extracción del trombo. A continuación la arteria hepática del donante se perfunde con suero salino heparinizado (10 U/ml) y se procede a la reconstrucción arterial termino-terminal o con interposición de un injerto arterial. Antes de proceder a la revisión de la anastomosis algunos autores han utilizado estreptocinas 10.000 U en bolus, tanto a nivel sistémico como a nivel del injerto. c) Administración de urocinasa intraarterial sin posterior extracción quirúrgica del trombo.

La trombosis tardía produce problemas de fugas y estenosis en la vía biliar, cuyo manejo queda detallado en otra sección de este capítulo. Si lo que aparecen son abscesos intrahepáticos, estos requerirán tratamiento médico con drenaje percutáneo y antibioterapia de amplio espectro.

ESTENOSIS DE LA ARTERIA HEPÁTICA

La estenosis a nivel de la anastomosis suele manifestarse de una manera insidiosa con alteración del funcionalismo hepático, o bien ser el origen de las complicaciones biliares tardías. Su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha y se realiza mediante Eco-doppler, precisando arteriografía para su confirmación.

Para su tratamiento utilizaremos en primer lugar la angioplastia transluminal percutánea y, si esta es inefectiva la cirugía reparadora. Recientemente algunos autores propugnan la colocación de endoprótesis metálicas en la zona estenosada.

TROMBOSIS DE LA VENA PORTA

Aparece en 1.9 - 2.2 % de los pacientes trasplantados y suele ocurrir cuando el lecho vascular esplácnico del receptor ha sido previamente manipulado con cirugía (shunts porto-sistémicos, esplenectomía), cuando existe bajo flujo (porta hipoplásica, redundante, con torsiones o estenosis) y en casos de trombosis portal previa.

Se puede manifestar como fallo hepático fulminante, o bien como complicaciones de la hipertensión portal (sangrado por varices esofagogástricas, ascitis, edema intestinal), con función hepatocelular conservada. Se confirmará con Eco-doppler.

Tratamiento. En los casos de diagnóstico precoz, con repercusión sobre la función hepática, debe realizarse trombectomía quirúrgica urgente, aunque algunos autores han sugerido la utilización de trombolíticos por vía intraportal. Si se produce un fallo fulminante, estará indicado la realización de un retrasplante. Por último, en los pacientes que desarrollen hipertensión portal, el tratamiento se dirigirá a las complicaciones de la misma.

DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO

Dentro de este apartado englobamos los conceptos de fallo primario (FPI) y funcionamiento pobre inicial del injerto.

FALLO PRIMARIO DEL INJERTO

Se define como el fallo irreversible en el funcionamiento del injerto, en las primeras 48 horas y ocurre aproximadamente en el 6% de los casos. En su etiopatogenia se han involucrado factores intraoperatorios (tiempo de isquemia caliente superior a 90 minutos) y del donante (esteatosis > 60%, tiempo de isquemia fría superior a 30 horas y edad superior a 50 años).

Los pacientes con FPI normalmente persisten en coma tras su salida del quirófano (excepcionalmente pueden permanecer vigiles durante las primeras 36 horas), presentan inestabilidad hemodinámica y no producen bilis o ésta es clara y en escasa cantidad. Análiticamente, se objetiva un rápido aumento de ALT por encima de 4000 IU/L, de protrombina <20 % a pesar de reposición con plasma fresco, acidosis metabólica e hiperpotasemia. En la biopsia hepática realizada tras la reperfusión, objetivaremos una necrosis coagulativa de más de un tercio del lobulillo.

Tratamiento. La mortalidad en la primera semana es superior al 80 %, por lo que debe realizarse un retrasplante con carácter de urgencia.

POBRE FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO

Aparece aproximadamente en un 15 % de los hígados trasplantados. Clínicamente aparecen las mismas alteraciones que en el FPI, pero de forma menos grave o incompleta. Su evolución es impredecible.

Tratamiento. El único tratamiento eficaz en los pacientes con mala evolución, es el retrasplante. En algunos pacientes se ha utilizado la prostaglandina E1 en perfusión endovenosa, para intentar evitar el retrasplante. La infusión se inicia a dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{h}$, incrementando 10 $\mu\text{g}/\text{h}$ hasta que aparecen los efectos secundarios, o bien hasta un máximo de 0.6 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$. Si aparece efecto beneficioso, éste se objetiva a las doce horas de iniciar la infusión. Se suspende la perfusión endovenosa cuando el tiempo de protrombina se ha normalizado y el FV y FVIII se encuentran entre los límites de 68-150% y 45-78%, respectivamente. Ello ocurre entre los 4 y 7 días de su iniciación. Los efectos secundarios que pueden aparecer con esta tratamiento son: diarrea, dolor abdominal e hipotensión arterial.

COMPLICACIONES RENALES

NECROSIS TUBULAR AGUDA (NTA)

Es la causa más frecuente del fallo renal agudo que puede observarse en el postoperatorio inmediato.

Tratamiento. La NTA responde habitualmente a la corrección de la volemia y la infusión de dopamina, pero en casos de mala evolución precisará hemodiálisis o hemofiltración. Recientemente, se ha utilizado urodilatina, con resultados esperanzadores. La urodilatina es un péptido natriurético y vasodilatador que se encuentra en la aurícula cardiaca. Se utiliza en perfusión endovenosa a una dosis de 10-30 ng/kg por minuto. Su efecto beneficioso sobre natriuresis, diuresis y función renal aparece a las 2-4 horas de iniciar su infusión.

NEFROTOXICIDAD POR INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA (CICLOSPORINA/TACROLIMUS)

Estos fármacos son la segunda causa de fallo renal agudo en el postoperatorio inmediato. La mejor estudiada es la nefrotoxicidad por ciclosporina de la que se distinguen dos tipos. La primera de ellas es dosis dependiente, funcional, y por tanto reversible. Este efecto tóxico ocurre en los 3 primeros meses del trasplante, estabilizándose la función renal a partir de este punto, a pesar de continuar con ciclosporina. Fisiopatológicamente, consiste en una vasoconstricción de la arteriola renal aferente, provocado por un desequilibrio en los sistemas vasoactivos.

El segundo tipo de lesión es estructural y, por tanto, irreversible.

Consiste en fibrosis intersticial, atrofia tubular y nefroesclerosis arterial y arteriolar. Este tipo de nefrotoxicidad se desarrolla en los primeros 6 meses del trasplante y suele permanecer estable a lo largo de los años, si bien puede progresar en algunos casos hacia una insuficiencia renal crónica terminal.

Tratamiento. Una de las medidas más importantes para prevenir la aparición de esta nefrotoxicidad es evitar dosis altas de estos fármacos. De hecho se ha objetivado que mantener unos niveles de ciclosporina superiores a 250 ng/ml durante el primer mes después del trasplante, se asocia al desarrollo de insuficiencia renal. Para el tratamiento de la disfunción renal precoz se han ensayado diferentes fármacos como la prostaglandina E1 y E2 y sus análogos, los antagonistas del calcio, la pentoxifilina, inhibidores de los tromboxanos, pero los resultados obtenidos no son concluyentes, por lo que sólo es aconsejable su utilización en estudios controlados.

En los casos de nefrotoxicidad tardía se ha intentado la supresión total de la ciclosporina reintroduciendo azatioprina, con resultados controvertidos. Recientemente se ha comunicado que la utilización de mofetil-micofenolato mejora la función renal al permitir disminuir e incluso suprimir los inhibidores de la calcineurina. La aparición de nuevos inmunosupresores como la rapamicina, carentes de toxicidad renal, abre nuevas perspectivas en el manejo de estos pacientes.

Los pacientes en los que el daño progrese hacia una insuficiencia renal crónica terminal serán subsidiarios de hemodiálisis e incluso de un trasplante renal.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El desarrollo de hipertensión arterial después del trasplante hepático es muy frecuente, observándose en más del 80% de los pacientes. Suele aparecer en las primeras semanas, en general no es progresiva, está relacionada con las dosis de ciclosporina, tacrolimus y corticoides, y puede persistir a lo largo del tiempo. Clínicamente suele originar cefaleas y puede dar lugar a complicaciones serias como miocardiopatías hipertróficas de rápida instauración y hemorragias cerebrales.

Su mecanismo es multifactorial habiéndose implicado el aumento de las resistencias vasculares renales, la hipomagnesiemia y fundamentalmente alteraciones en los mecanismos locales de regulación vascular. Los enfermos tratados con tacrolimus también desarrollan hipertensión, aunque con menos frecuencia y de más fácil manejo.

Tratamiento. La primera línea de tratamiento consiste en una dieta hiposódica y el uso de antagonistas del calcio, fundamentalmente nifedipina o isradipina, debido a su potente acción vasodilatadora y su capacidad

de inhibir la acción vasoconstrictora de la ciclosporina y tacrolimus. La segunda línea consiste en el uso de los alfa y beta bloqueantes; y en tercer lugar están los inhibidores de la ECA, vasodilatadores, agonistas alfa centrales y bloqueadores alfa adrenérgicos. En casos de difícil control, la disminución de la dosis de inmunosupresores facilita el manejo de la misma.

Existen situaciones en las que un determinado fármaco puede estar más indicado, en función de la patología asociada: En casos de insuficiencia cardíaca deben utilizarse los IECA y los diuréticos; si existe una cardiopatía isquémica los betabloqueantes y los calcioantagonistas están especialmente indicados; en los enfermos diabéticos son de elección los IECA y cuando existe una insuficiencia renal con creatinina superior a 2,5mg/dl, deben utilizarse diuréticos del tipo de la furosemida. Los diuréticos ahorradores de potasio sólo deben ser utilizados en casos excepcionales.

Siguiendo estas pautas, aproximadamente el 30-50% de los pacientes están bien controlados con la administración única de un fármaco, alrededor del 30% requiere la asociación de un segundo y en el 20% restante son necesarios tres o más fármacos. Las asociaciones más habituales son diuréticos con betabloqueantes e inhibidores de la ECA; y antagonistas del calcio con betabloqueantes e IECA.

En cuanto a los efectos secundarios, los diuréticos deben ser utilizados con precaución por el riesgo de desarrollar insuficiencia renal prerrenal y agravar la hiperuricemia, la hipomagnesemia y la hiperlipidemia. Los IECA pueden empeorar la insuficiencia renal y la hiperpotasemia. Algunos antagonistas del calcio como el diltiazem y el verapamil, interfieren con el metabolismo de la ciclosporina y tacrolimus provocando un aumento de sus niveles y aumentan la incidencia de hiperplasia gingival. Por último, los betabloqueantes pueden agravar la hiperlipidemia y deben usarse con precaución en los pacientes diabéticos.

HIPERLIPIDEMIAS

La hiperlipidemia definida como un aumento en los niveles plasmáticos de colesterol (>200-240 mg/dl) o triglicéridos (>160-200 mg/dl), es una complicación frecuente después del trasplante hepático, que aparece en un 20-50% de los casos. El tipo más habitual es el IIb (elevación de LDL y VLDL), pero también existen elevaciones aisladas de colesterol (tipo IIa) o triglicéridos (tipo IV).

La patogenia de esta complicación es multifactorial: tratamiento con inhibidores de la calcineurina y corticoides, diabetes, obesidad, colestasis prolongadas, hipotiroidismo.

Un aspecto que aún no está bien definido, es el riesgo que tienen los pacientes hiperlipémicos con trasplante hepático, de desarrollar una enfermedad cardiovascular, pero probablemente es elevado.

Tratamiento

Parece razonable considerar el tratamiento de la hiperlipidemia, cuando persiste durante más de 6 meses después del trasplante. Existen 3 estrategias fundamentales: tratamiento dietético, modificación del tratamiento inmunosupresor y fármacos hipolipemiantes.

Tratamiento dietético: Es el tratamiento de primera línea y consiste en una dieta pobre en grasas saturadas (8-10% de las calorías totales) y en colesterol (menos de 300mg/día), evitando además el consumo de alcohol y de tabaco. En los pacientes obesos, la dieta deberá ser además hipocalórica. Estas medidas deben complementarse con un aumento en la actividad física diaria. En los pacientes diabéticos, se debe de conseguir un control muy ajustado de la glucemia.

Modificación del tratamiento inmunosupresor: Tanto la ciclosporina como los corticoides son factores de riesgo independientes para el desarrollo de hiperlipidemia. Es controvertido si el tacrolimus produce menos hiperlipidemia. Se ha observado que la disminución de las dosis de estos inmunosupresores suele acompañarse de una reducción en los niveles de lípidos en sangre.

Tratamiento farmacológico: Los fármacos deben utilizarse si después de 6 meses de tratamiento dietético no se ha obtenido una respuesta adecuada y, especialmente si el paciente presenta además de la hiperlipidemia algún otro factor de riesgo coronario como la edad superior a 45 años (en varones) o 55 (en mujeres), antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes o niveles de HDL-colesterol inferiores a 35mg/dl. De forma más precoz, estarían indicados en aquellos casos con cifras muy elevadas de colesterol o triglicéridos y en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los fármacos potencialmente utilizables en casos de hiperlipidemia son los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los quelantes de ácidos biliares (colestiramina y colestipol), el ácido nicotínico, los derivados del ácido fibrico (gemfibrocilo) y el probucol.

Los más utilizados son los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Estas sustancias producen fundamentalmente una reducción de los niveles de LDL-colesterol en un 20-40% y tienen un efecto moderado sobre los niveles de triglicéridos (10-20%), aumentando ligeramente el HDL-colesterol (5-15%). En el trasplante hepático la experiencia es limitada, habiéndose ensayado fundamentalmente la lovastatina y la pravastatina. Se han descrito como efectos secundarios molestias gastrointestinales, elevaciones de las transaminasas y miopatía, siendo mayor el riesgo de esta última si se administran a dosis altas junto con ciclosporina, gemfibrozilo o ácido nicotínico. Las dosis diarias recomendadas en la actualidad son 10-20 mg de lovastatina y 20 mg de pravastatina.

Los quelantes de los ácidos biliares están también indicados en casos de hipercolesterolemia, ya que disminuyen el LDL-colesterol en un 15-30% y aumentan el HDL-colesterol en un 3-5%. Tienen el inconveniente de que pueden aumentar los niveles de triglicéridos, por lo que están contraindicados en pacientes con cifras de triglicéridos superiores a 500 mg/dl. Se administran con las comidas disueltos en agua o zumos, habitualmente dos veces al día, a unas dosis de 4-24 gr/día de colestiramina o de 5-30 gr/día de colestipol. No se absorben, por lo que carecen de toxicidad sistémica, pero pueden interferir con la absorción de otros fármacos, por lo que los inmunosupresores deberán administrarse 1 hora antes o 4 horas después de los mismos. Los efectos secundarios más habituales son las molestias gastrointestinales (estreñimiento, pesadez, náuseas, flatulencia) y ocasionalmente pueden producir una leve y transitoria elevación de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina.

El ácido nicotínico a pesar de reducir los niveles de colesterol y triglicéridos, tiene gran número de efectos secundarios que se potencian con la administración de inmunosupresores, por lo que su utilidad en los pacientes trasplantados es escasa. El tratamiento con probucol disminuye los niveles de LDL-colesterol, pero de forma muy moderada (5-15%), sin afectar los niveles de triglicéridos. Los efectos secundarios más habituales son a nivel gastrointestinal y cardiaco, provocando alargamiento del QT. La experiencia de este fármaco en estos pacientes es muy escasa.

En casos de hipertrigliceremia aislada después del trasplante, las medidas higiénico-dietéticas son la base del tratamiento. En caso de precisar fármacos, los más indicados son los derivados del ácido fibrico. La dosis habitual de gemfibrocilo es de 450-600 mg, dos veces al día, fármaco que potencia el efecto tóxico muscular de las estatinas y el anticoagulante de los dicumarínicos, y aumenta el índice litogénico de la bilis.

DIABETES MELLITUS

La diabetes es una complicación frecuente en los pacientes cirróticos, que puede empeorar el pronóstico de los que se someten a trasplante hepático. Su incidencia después del mismo oscila entre el 10 y 30%. A su aparición contribuye fundamentalmente el uso de los fármacos inmunosupresores, especialmente los corticoides. De hecho se ha observado una disminución significativa en la prevalencia de la diabetes durante los 3 primeros años post-trasplante, relacionada con la reducción progresiva en la dosis de corticoides. Su tratamiento es el convencional con dieta, hipoglucemiantes orales o insulina, según los requerimientos individuales de cada paciente.

HIPERURICEMIA Y GOTA

La hiperuricemia es un hallazgo muy frecuente, que puede observarse hasta en el 84% de los pacientes trasplantados. Suele aparecer en los primeros 90 días y se debe a una disminución de su excreción renal, por mecanismos mal definidos. La prevalencia de la artritis gotosa en la población trasplantada es 8 veces superior a la de la población general. Hasta un 13% de los trasplantes hepáticos presentará un ataque de gota. El primer brote suele aparecer en los primeros dos años y, aproximadamente la mitad de ellos progresarán a una forma poliarticular. Por tanto, el curso clínico en estos pacientes es mucho más agresivo que en la población general.

Tratamiento

Tratamiento de la inflamación articular: Se puede realizar con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o colchicina. Los AINE se administrarán a las mismas dosis que en la población no trasplantada, teniendo en cuenta que al disminuir la síntesis de prostaglandinas, pueden provocar un empeoramiento de la función renal y potenciar el efecto tóxico de la ciclosporina sobre el flujo renal. La respuesta a los AINE es tanto más rápida cuanto más precoz es el tratamiento.

El tratamiento con colchicina suele iniciarse con una dosis de 1 mg, seguido de 0,5-1 mg cada 1-2 horas, hasta que ceda el ataque o aparezcan efectos secundarios, consistentes en náuseas, vómitos o diarrea. La dosis máxima tolerada suele ser 4-6 mg. En presencia de insuficiencia renal, se incrementa el riesgo de toxicidad medular y neuromuscular.

Profilaxis de los ataques de gota: En la profilaxis de nuevas crisis el fármaco de elección es el alopurinol, habitualmente a una dosis de 300 mg/día, que deberá ajustarse en casos de insuficiencia renal. Durante los 2-3 primeros meses se debe asociar colchicina, para prevenir un nuevo ataque de gota.

El alopurinol inhibe el metabolismo de la azatioprina, por lo que las dosis de ésta deben disminuirse en un 50-75%. Otros efectos secundarios del alopurinol son vasculitis, erupciones, necrosis epidérmica y hepatitis granulomatosa.

Hiperuricemia asintomática: Generalmente no requiere tratamiento farmacológico. Está en discusión si se deben tratar los pacientes con ácido úrico sérico muy elevado ($>12\text{mg/dL}$), con excreción urinaria $> 1100\text{ mg/dL}$ en 24 h. El fármaco a emplear en este caso también sería el alopurinol.

COMPLICACIONES ÓSEAS

Estos problemas son fundamentalmente de dos tipos, osteopenia y osteonecrosis, que pueden coincidir en el mismo paciente. (Ver cap 23)

OTROS PROBLEMAS MÉDICOS

Complicaciones neurológicas: Son frecuentes e incluyen crisis comiciales, accidentes cerebrovasculares, mielinolisis pontina central, leucoencefalopatía, delirios y otros tipos de síndromes cerebrales orgánicos. De menor importancia y más frecuentes son los temblores, parestesias, cefaleas e insomnio. La mayor parte de estas complicaciones son secundarias a la inmunosupresión, fundamentalmente la ciclosporina y tacrolimus, y responden a la disminución de la dosis.

Hiperplasia gingival: Es uno de los efectos secundarios a largo plazo más frecuentes del tratamiento con ciclosporina. Para su prevención se recomienda una adecuada higiene bucodental y evitar la asociación de fármacos que favorecen su aparición, tales como los antagonistas del calcio y la fenitoina. Una vez instaurada, el tratamiento con azitromicina (500 mg/d) durante 3 días resulta eficaz. En casos muy pronunciados se puede realizar una gingivectomía o plantear el cambio de inmunosupresión.

Tumores de novo: Se estima que los pacientes trasplantados tienen un riesgo de padecer cáncer, 100 veces superior a la población general. En un estudio realizado por el Grupo Español de Trasplante Hepático se encontró una incidencia de 3,8%. Los más frecuentes fueron los viscerales sólidos (47,6%), seguido de los cutáneos (22,6%), hematológicos (19,6%) y sarcomas (9,5%). En los pacientes alcohólicos y además si son fumadores, puede ser recomendable la vigilancia periódica para la detección precoz de tumores del área otorrinolaringológica, ya que su incidencia está especialmente aumentada. Con respecto a la prevención de los tumores cutáneos, es aconsejable evitar la exposición solar prolongada, así como el uso de cremas protectoras.

Una de las neoplasias más características de la población trasplantada son los trastornos linfoproliferativos. Suelen aparecer durante el primer año, pero hay casos descritos 16 años después del trasplante. Los derivados de los linfocitos B del receptor son los más frecuentes y su presentación clínica es muy heterogénea. El espectro abarca desde una proliferación policlonal de células B y que se manifiesta como una enfermedad mononucleosis-like y responde a la reducción o suspensión de la inmunosupresión y a la terapia con aciclovir o ganciclovir, hasta auténticos linfomas monoclonales, que no suelen responder a las medidas anteriores y cuya respuesta a tratamientos más agresivos con poliquimioterapia, radioterapia e inmunoterapia, es muy escasa.

Trasplante hepático y reproducción: En las mujeres en edad fértil, el ciclo menstrual reaparece antes de los 10 primeros meses después del trasplante, pero se aconseja retrasar la posibilidad de un embarazo hasta después del primer año. Los embarazos deben ser considerados de alto riesgo, pues la incidencia de hipertensión, pre-eclampsia y parto prematuro, es elevada. En el recién nacido es frecuente el bajo peso, pero no se han descrito malformaciones, ni muertes durante el período neonatal. Está discutido si durante el embarazo está aumentado el riesgo de rechazo.

BIBLIOGRAFÍA

Ben-Ari Z, Allot P, Lachmanan SR et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in liver recipients: characteristics, management, and outcome. *Liver Transpl Surg* 1999;5:175-183.

Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK et al. Chronic renal failure following liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:59-66.

Galve ML, Cuervas-Mons V, Figueras J et al. Incidence and outcome of the *novi* malignancies after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:1275-77.

Gisbert C, Prieto M, Berenguer M et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1997;3:416-422.

Haskal ZJ, Naji A. Treatment of portal vein thrombosis after liver transplantation with percutaneous thrombolysis and stent placement. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4: 789-92.

Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ et al. Hepatic allograft rescue following arterial thrombosis. Role of urgent revascularization. *Transplantation* 1991; 51: 86-90.

López OL, Estol C, Colina I et al. Neurological complications after liver transplantation. *Hepatology* 1992;162-166.

Monsour HP, Wood RP, Dyer CH et al. Renal insufficiency and hypertension as long-term complications in liver transplantation. *Sem Liv Dis* 1995;15:123-132.

Navasa M, Bustamante J, Marroni C et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol* 1996;25:64-71.

Platz KP, Mueller AR, Blumhardt G et al. Nephrotoxicity following liver transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 170-78.

Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55: 807-813.

Porayko MK, Kondo M, Steers JL. Liver transplantation: Late complications of the biliary tract and their management. *Sem Liv Dis* 1995;15:139-155.

Sawyer RG, Punch JD. Incidence and management of biliary complications after 291 liver transplantation following the introduction of transcystic stenting. *Transplantation* 1998;66:1202-1207.

Ville Y, Fernandez H, Samuel D et al. Pregnancy in liver transplant recipients: Course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:896-902.

Yanaga K, Lebeau G, Marsh JW et al. Hepatic artery reconstruction for hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1990; 125: 628-31.