

TRASPLANTE HEPÁTICO. RECHAZO AGUDO Y CRÓNICO

M Prieto
M Berenguer

RECHAZO AGUDO

El rechazo agudo (RA) o celular es la forma más frecuente de rechazo después del trasplante hepático (TH). En las Unidades en las que se realizan biopsias hepáticas por protocolo en los primeros 7-10 días post-TH, la prevalencia de RA alcanza el 80%. Aparece en la mayoría de los casos durante el primer mes después del TH, con una incidencia máxima entre los días 5 y 15 después de la intervención. Se han descrito varios factores predisponentes: el régimen inmunosupresor utilizado, la enfermedad de base, la edad y el grado de lesión de preservación, entre los más significativos. La incidencia de RA es más baja en pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica o secundaria a infección crónica por el virus de la hepatitis B y más alta en pacientes trasplantados por insuficiencia hepática aguda grave.

El cuadro clínico del RA es poco específico. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar síntomas, tales como fiebre, decaimiento o dolor en el área del injerto. Puede existir una reducción del débito de bilis o un cambio en la calidad de la misma, que se hace más clara. Las pruebas bioquímicas hepáticas son poco sensibles e inespecíficas. Las enzimas de colestasis y la bilirrubina suelen ser las primeras en elevarse. El aumento de las transaminasas suele ser más discreto que el de las enzimas de colestasis. Pueden aparecer también leucocitosis y eosinofilia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de RA debe establecerse, siempre que sea posible, mediante biopsia hepática. Se requiere la presencia de, al menos, dos de los tres criterios que constituyen la tríada clásica: 1) una reacción inflamatoria de los espacios porta de carácter pleomórfico, pues incluye linfocitos blásticos (activados), polinucleares y, con frecuencia, eosinófilos; 2) cambios inflamatorios y displásicos del epitelio de los conductos biliares y 3) inflamación subendotelial de las ramas venosas portales y/o centrolobulillares (endotelitis). La lesión biliar es la de mayor significado funcional, pero no es específica del RA. La endotelitis es el hallazgo más específico.

El diagnóstico histológico del RA no suele plantear dificultad cuando éste aparece en las primeras 4 semanas. En los casos de presentación

más tardía, el diagnóstico es más difícil, ya que entonces la endotelitis es menos frecuente. El diagnóstico diferencial es particularmente difícil frente a la reinfección del injerto por el virus de la hepatitis C y con la recidiva de las enfermedades de base autoinmune, ya que en todos estos procesos hay inflamación portal y puede existir daño biliar.

TRATAMIENTO

La decisión sobre cómo y cuándo deben tratarse los episodios de rechazo agudo depende de varios factores. En primer lugar, debe considerarse el tiempo de aparición; los episodios de rechazo agudo que aparecen durante el primer mes después del trasplante tienen, en general, mejor pronóstico y responden mejor al tratamiento que los episodios de rechazo agudo tardíos. En segundo lugar, hay que considerar la gravedad histológica del rechazo agudo. Los episodios de rechazo agudo grave y la mayoría de los moderados deben ser tratados. Por contra, la mayoría de los rechazos leves no necesitan tratamiento inmunosupresor adicional, pudiendo resolverse espontáneamente o con una mínima modificación de la pauta inmunosupresora. En tercer lugar, otro aspecto a tener en cuenta es la presencia de alteración en la bioquímica hepática. Así, los rechazos agudos detectados por una biopsia de protocolo con bioquímica hepática normal probablemente tengan escasa relevancia clínica y, en principio, no deban tratarse. Finalmente, cuando la indicación del trasplante ha sido una cirrosis secundaria al virus de la hepatitis C, la decisión de tratar el rechazo con dosis altas de corticoides debe sopesarse frente al riesgo de que estos fármacos aceleren la historia natural de la enfermedad.

Corticoides

Indicaciones. La administración de dosis altas de corticoides sigue constituyendo el tratamiento de elección del RA. Su efectividad se basa en sus potentes efectos moduladores de la respuesta inmunológica a diferentes niveles.

Pauta de tratamiento. La pauta más extendida consiste en la administración de 1 gr. de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días consecutivos. Algunos centros utilizan dosis menores de metilprednisolona (500 mg/día durante tres días consecutivos) o corticoides por vía oral (prednisolona 100-200 mg al día durante tres días).

Resultados esperados. Se considera que hay respuesta al tratamiento cuando se observa una mejoría progresiva de las pruebas bioquímicas hepáticas, no siendo necesario en estos casos la realización de una biopsia hepática de control, tras finalizar el tratamiento antirrechazo. Los corticoides consiguen la resolución del 90% de los episodios de RA que apa-

recen en el primer mes postrasplante y del 50-70% de los que aparecen después del primer mes.

Si tras un primer ciclo de corticoides, la evolución de las pruebas bioquímicas hepáticas no es satisfactoria, se debe realizar una biopsia de control que confirme la persistencia del rechazo y descarte otras causas de disfunción del injerto. Si se objetiva persistencia de los signos histológicos de rechazo, puede repetirse un segundo ciclo de corticoides o cambiar a tacrolimus (véase más adelante).

Efectos secundarios. Los principales son mayor susceptibilidad a las infecciones, hiperglucemia o agravamiento de diabetes pre-existente, hipertensión, retención de sodio, psicosis y miopatía. El uso de dosis altas de corticoides se ha relacionado con una mayor agresividad de la hepatitis C recurrente post-TH.

Tacrolimus

Indicaciones. Su principal utilidad es el tratamiento de los rechazos resistentes a corticoides, evitando de esa forma la utilización de anticuerpos monoclonales. En algunos centros, se utiliza como tratamiento inicial del RA, sobre todo del leve, en sustitución de las dosis altas de corticoides.

Pauta de tratamiento. Depende de la inmunosupresión basal en el momento del diagnóstico del RA. Si el paciente está recibiendo ciclosporina, se retira este fármaco y se inicia el tratamiento con tacrolimus a una dosis inicial de 0.10 mg/kg/día, dividida en dos tomas, modificable posteriormente en función de los niveles séricos valle y de la evolución clínica. Si el paciente ya está tomando tacrolimus, se aumenta la dosis 1-2 mg cada 1-2 días hasta que las pruebas bioquímicas hepáticas empiecen a mejorar o se alcancen niveles de 15-20 ng/ml.

Efectos secundarios. Los principales son neurotoxicidad, nefrotoxicidad y diabetes. La mayoría son dosis-dependientes. Como en otros pacientes que reciben fármacos inmunosupresores, la utilización prolongada de tacrolimus se asocia con un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias.

Monitorización del tratamiento. Durante la administración de tacrolimus, se deben controlar periódicamente la función renal, el potasio, los lípidos y la glucemia. La frecuencia con que se realicen estas determinaciones depende de la situación clínica del paciente. Deben determinarse periódicamente (1-3 veces por semana) los niveles séricos valle del fármaco, con el fin de ajustar la dosis. Como el tacrolimus se metaboliza principalmente por el sistema enzimático citocromo P-450, la monitorización de los niveles séricos del fármaco es particularmente importante cuando se estén administrando fármacos que inhiban o estimulen este sistema enzimático.

Anticuerpos monoclonales OKT3

Los anticuerpos monoclonales OKT3 actúan uniéndose al complejo CD3, una parte intrínseca de los receptores de membrana de los linfocitos T, provocando una inactivación de estos receptores y, en consecuencia, un bloqueo en la producción de los linfocitos T citotóxicos.

Indicaciones. Hasta la introducción del tacrolimus, eran el tratamiento de elección de los episodios de RA resistentes a los corticoides. Debido a sus efectos secundarios y a que el tacrolimus ha demostrado ser tan efectivo como ellos pero con un perfil de seguridad mucho mejor, su uso ha quedado reservado a los casos de rechazo corticorresistente que no responden al tacrolimus.

Pauta de tratamiento. La dosis habitual es 5 mg/día (2,5 mg/día en pacientes con peso <30 Kg) en una sola dosis por vía iv, durante 10-14 días. El fármaco se puede administrar por vía periférica. Las primeras tres dosis deben administrarse lentamente, en 5 minutos.

Medidas asociadas. A todos los pacientes se les premedicará con 500 mg de metilprednisolona por vía intravenosa 1-4 horas antes de la primera y segunda dosis. Además, mientras dure el tratamiento, se administrará un antihistamínico (por ej. dexclorfeniramina) y 500 mg de paracetamol por vía oral, 1 hora antes de la administración de OKT3. Los pacientes a los que se administra OKT3 deben recibir profilaxis anti-CMV con ganciclovir.

Contraindicaciones. Los anticuerpos monoclonales OKT3 no deben ser administrados a pacientes: 1) con insuficiencia cardíaca congestiva o con sobrecarga de volumen, 2) con antecedentes de convulsiones, 3) con historia de hipersensibilidad a este producto o a cualquier otro obtenido a partir de ratones; y 4) a los que se haya administrado OKT3 anteriormente y tengan títulos de anticuerpos anti-OKT3 iguales o superiores a 1/1000.

Efectos secundarios. Son de tres tipos: los observados con las primeras dosis, a corto plazo y a largo plazo. Los efectos secundarios de las primeras dosis están en relación con la liberación de citocinas a sangre periférica. Aparecen en 50-75% de los pacientes, entre 1/2 hora y 6 horas después de las primeras 2-3 dosis, e incluyen fiebre, escalofríos, disnea, inestabilidad hemodinámica (hipotensión o hipertensión) y edema pulmonar (el efecto menos frecuente pero más peligroso). Los efectos secundarios a corto plazo incluyen meningitis aséptica, encefalopatía, artromialgias, diarrea y pancitopenia. Son especialmente preocupantes los efectos secundarios a largo plazo, entre los que destacan una mayor incidencia de infecciones oportunistas (sobre todo por citomegalovirus), de trastornos linfoproliferativos y una mayor agresividad de la hepatitis C recurrente.

Monitorización del tratamiento. Durante el tratamiento con anticuerpos monoclonales OKT3, deben monitorizarse periódicamente la función renal y hepática así como el hemograma. Si se han utilizado anteriormente deben determinarse los títulos de anticuerpos anti-OKT3 antes de utilizarlos de nuevo. Si el título de anti-OKT3 es $<1/100$, pueden utilizarse de nuevo. Si los títulos son $>1/100$ pero menores de $1/1000$, las posibilidades de que el tratamiento no resulte efectivo, son altas. Finalmente, si los títulos son altos ($>1/1000$), está contraindicada su utilización.

RECHAZO CRÓNICO

El rechazo crónico (RC) o ductopénico es un proceso caracterizado histológicamente por una destrucción progresiva de los conductos biliares interlobulares y una arteriopatía obliterativa y clínicamente por un síndrome de colestasis progresiva. En los últimos años, su incidencia ha ido disminuyendo, situándose actualmente en 2-4% en adultos y en 8-20% en la población pediátrica. Suele aparecer dentro del primer año post-TH, con una frecuencia máxima entre los 2 y 6 meses después del TH. Se han descrito varios factores de riesgo, siendo los más aceptados las enfermedades de base autoinmune (CBP, CEP, hepatitis autoinmune), la edad del receptor (<30 años), la infección por citomegalovirus, los episodios de rechazo agudo no resuelto y el antecedente de retrasplante por rechazo crónico.

En la mayoría de los casos, el RC es precedido por uno o varios episodios de rechazo agudo que no han respondido completamente al tratamiento. El RC establecido se caracteriza por un síndrome de colestasis progresiva, con elevación importante de los niveles séricos de las enzimas de colestasis y de la bilirrubina. Las transaminasas se encuentran moderadamente alteradas. La función sintética del injerto sólo se altera en las fases finales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del RC se basa en los hallazgos de la biopsia hepática. Histológicamente, el RC se caracteriza por 1) una destrucción progresiva de los conductos biliares interlobulares y septales; y 2) una arteriopatía obliterativa de las arterias de mediano calibre, que consiste en una infiltración de la íntima arterial por células espumosas, que oblitera su luz. Como las arterias hepáticas de mediano calibre sólo están localizadas en el hilio hepático, es muy difícil detectar la arteriopatía obliterativa ($<5\%$ de los casos) en las biopsias obtenidas por vía percutánea. Por ello, tradicionalmente, el diagnóstico de RC se ha basado en el análisis de una o más muestras de biopsia mostrando desaparición de los conductos biliares en 50% o más de los espacios porta presentes en el cilindro. Utilizando este criterio clásico, el diagnóstico se establece por lo general en una fase tardía

e irreversible. Recientemente, se ha señalado que determinadas alteraciones del epitelio biliar, como la presencia de atrofia o picnosis, permiten diagnosticar el RC cuando la ductopenia es todavía <50%, es decir, en una fase inicial, todavía potencialmente reversible.

El diagnóstico diferencial se establece frente a otras causas de colestasis después del TH (obstrucción biliar, hepatitis vírica, sepsis, toxicidad por fármacos, recidiva de la cirrosis biliar primitiva o de la colangitis esclerosante primaria).

TRATAMIENTO

El RC se ha considerado clásicamente un proceso progresivo e irreversible, que evolucionaba invariablemente hacia la pérdida del injerto. Esta situación ha cambiado en los últimos años gracias sobre todo a la habilidad de los patólogos para detectar el RC en fases iniciales, cuando la ductopenia es <50%. Esto ha permitido la instauración precoz de intervenciones terapéuticas con posibilidades reales de ser eficaces.

Tacrolimus. Es el fármaco más eficaz en el tratamiento del RC. La sustitución de la ciclosporina por tacrolimus en la pauta de inmunosupresión puede conseguir controlar el RC y evitar el retrasplante. Los mejores resultados se obtienen si el nivel sérico de bilirrubina es <10 mg/dl en el momento de iniciar el tacrolimus o cuando el RC aparece a partir del 3º mes post-TH. Los resultados son menos satisfactorios si el nivel de bilirrubina es >10 mg/dl o el RC se presenta dentro de los primeros 3 meses post-TH.

Micofenolato mofetil. El micofenolato mofetil es un inhibidor reversible de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. Esto condiciona una inhibición de la síntesis *de novo* de las purinas y, en consecuencia, una inhibición relativamente selectiva de la proliferación de los linfocitos. Este fármaco ha sido utilizado con éxito aparente en algunos pacientes con rechazo agudo o crónico, añadiéndolo a la pauta inmunosupresora cuando la respuesta al tratamiento convencional no ha sido adecuada. Son necesarios, sin embargo, estudios controlados que confirmen estos resultados preliminares antes de recomendar su utilización sistemática en el tratamiento del rechazo agudo o crónico. La dosis habitual es 1 gramo cada 12 horas por vía oral. Los efectos secundarios más comunes incluyen mielosupresión (sobre todo anemia y leucopenia) y síntomas gastrointestinales, sobre todo diarrea.

Retrasplante. Si en el momento del diagnóstico el rechazo crónico está plenamente establecido, es decir si la bilirrubina sérica es mayor de 20 mg/dl o hay ausencia de conductos biliares interlobulares en la biopsia hepática, el tratamiento farmacológico no suele ser efectivo. En estos casos, debe indicarse el retrasplante sin más demora, ya que el retraso en realizarlo sólo conllevará un mayor deterioro clínico del enfermo y la apari-

ción de complicaciones, tales como insuficiencia renal o infecciones, muy relacionadas con una mayor mortalidad perioperatoria. Desafortunadamente, los resultados del trasplante no son siempre satisfactorios, ya que parece existir una mayor incidencia de rechazo crónico sobre el segundo injerto en los pacientes retrasplantados por rechazo crónico en comparación con los retrasplantados por otras causas.

RESUMEN

- Rechazo agudo.

Metilprednisolona. tratamiento de elección inicial. 1 gr iv/día, durante 3 días consecutivos, pudiendo repetirse el tratamiento si no existe respuesta histológica.

Tacrolimus. En rechazos resistentes a corticoides. dosis inicial: 0.10 mg/Kg peso/día, en dos tomas, por vía oral.

Anticuerpos monoclonales OKT3. En rechazos corticorresistentes que no responden a tacrolimus. 5 mg iv/día, en una sola dosis, durante 10-14 días.

- Rechazo crónico.

Tacrolimus. En las fases iniciales (bilirrubina sérica <10 mg/dl).

Retrasplante. En el RC establecido (colestasis progresiva asociada a ductopenia severa y fibrosis portal).

BIBLIOGRAFÍA

An International Panel. Banff Schema for grading liver allograft rejection: An International consensus document. *Hepatology* 1997; 25: 658-663.

An International Panel. Update of the International Banff schema for liver allograft rejection: Working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. *Hepatology* 2000; 31: 792-798.

Hebert MF, Ascher NL, Lake JR et al. Four-year follow-up of mycophenolate mofetil for graft rescue in liver allograft recipients. *Transplantation* 1999; 67: 707-712.

Millis JM, Bruce DS, Newell KA et al. Treatment of steroid-resistant rejection with tacrolimus prior to OKT3 in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1996; 28: 1014.

Millis JM. Treatment of liver allograft rejection. *Liver Transplant Surg* 1999; 5 (supl 1): S98-S106.

Neuberger J, Adams DH. What is the significance of acute liver allograft rejection?. *J Hepatol* 1998; 29: 143-150.

Neuberger J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transplant Surg* 1999; 5 (supl 1): S30-S36.

US Multicenter Liver Study Group. Efficacy of tacrolimus as rescue therapy for chronic rejection in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1997; 64: 258-263.

Van Hoek B, Wiesner RH, Krom RAF et al. Severe ductopenic rejection following liver transplantation: Incidence, time of onset, risk factors, treatment, and outcome. *Semin Liv Dis* 1992; 12: 41-50.

Wiesner RH, Batts KP, Krom RAF. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transplant Surg* 1999; 5: 388-400.

Wiesner RH, Ludwig J, Krom RAF et al. Treatment of early cellular rejection following liver transplantation with intravenous methylprednisolone: the effect of dose on response. *Transplantation* 1994; 58: 1053-1056.