

COMPLICACIONES HEPÁTICAS DEL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

L García-Buey
F González
R Moreno

El trasplante de médula ósea (TMO) es un procedimiento terapéutico con tres fases: 1) De acondicionamiento, en la que el paciente recibe dosis altas de quimioterapia con o sin irradiación corporal total y queda totalmente inmunodeprimido. 2) De infusión de progenitores hematopoyéticos del donante por vía intravenosa, considerada como el día 0 del TMO. 3) De reconstitución hematológica e inmunológica del receptor. Durante estas fases el paciente requiere profilaxis de infecciones, soporte transfusional, nutrición parenteral total y profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Según la procedencia de las células germinales hematopoyéticas se distinguen 2 tipos de TMO: Autólogo si son del propio paciente (receptor) o allogénico si proceden de un donante familiar o no emparentado. El TMO conlleva una elevada morbilidad, siendo muy frecuente la enfermedad hepática.

COMPLICACIONES HEPÁTICAS ASOCIADAS AL TMO

La incidencia de las complicaciones varía en el tiempo, por lo que se consideran dos amplios periodos: uno que abarca los cien primeros días (hepatopatía precoz post-TMO) y otro a partir del día cien (hepatopatía tardía post-TMO).

HEPATOPATÍA PRECOZ POST-TMO

ENFERMEDAD VENOOCCLUSIVA HEPÁTICA (EVO)

La EVO se atribuye a la quimiorradioterapia de la fase de acondicionamiento del TMO, al causar obstrucción del flujo venoso de las venas centrolobulillares (zona 3 del acino) y de los sinusoides. Su desarrollo depende de distintos factores de riesgo: 1) Existencia de hepatopatía previa al TMO, principalmente hepatopatías crónicas víricas. 2) Intensidad de la quimiorradioterapia del acondicionamiento (regímenes con ciclofosfamida (BUCY) tienen mayor incidencia de EVO grave). 3) Infección fúngica una semana antes del TMO. 4) Utilización de otros fármacos hepatotóxicos.

El diagnóstico de la EVO es fundamentalmente clínico y se basa en la tríada clásica (hepatomegalia, ictericia y aumento de peso) de comienzo en las dos primeras semanas post-TMO, aunque hay formas tardías. Los estudios de imagen (ecografía y TAC) son útiles para demostrar signos de hipertensión portal y ascitis y excluir lesiones infiltrativas hepáticas. Cuando el diagnóstico es dudoso, se produce un deterioro clínico del paciente o es preciso tomar una decisión terapéutica está indicado realizar una biopsia hepática; siendo aconsejable la vía transyugular, ya que además, permite hacer un registro del gradiente de presión portal (si supera los 10 mmHg es muy sugestivo de EVO).

Tratamiento de soporte

Se aplican medidas para mantener la volemia, evitar el acúmulo de líquido en un tercer espacio y permitir una adecuada perfusión renal. Así, se administran diuréticos y albúmina, con un estrecho ajuste del balance hidroelectrolítico y con un control de todos los posibles fármacos nefrotóxicos y hepatotóxicos. Es necesaria una buena pauta trasfusional dada la refractariedad plaquetaria que presentan los pacientes con formas graves de EVO. A veces son necesarias las paracentesis evacuadoras. Los casos graves con fracaso multiorgánico pueden precisar de diálisis y ventilación mecánica.

Tratamientos específicos

Defibrotide. Es un nuevo polideoxirribonucleótido con actividad anti-trombótica, trombolítica y antiinflamatoria. En ensayos recientes se han obtenido resultados esperanzadores sin efectos sistémicos significativos, por lo que podría tener una potencial ventaja sobre la pauta de r-TPA y heparina. La indicación de defibrotide todavía no ha sido aprobada.

N-acetilcisteína. Se ha ensayado en un número escaso de pacientes con EVO, con buenos resultados a una dosis de 50-150 mg/Kg/día durante 12-30 días y escasos efectos secundarios. La NAC puede constituir una alternativa prometedora.

Cirugía. En casos excepcionales se ha llegado a resolver la EVO grave con anastomosis porto-cava o shunt esplenorrenal, aunque conlleva un riesgo elevadísimo.

DPPI. La derivación portosistémica percutánea intrahepática se ha ensayado en un escaso número de pacientes con EVO, obteniendo buenos resultados en algún caso. Sin embargo, en pacientes graves conlleva un riesgo de sangrado intrahepático.

Trasplante hepático. Se puede considerar en casos individualizados que no responden a las medidas anteriores y con compromiso vital. Los principales problemas son: el hallazgo de un donante adecuado, el manejo de la disfunción multiorgánica y de la coagulopatía, y la profilaxis del rechazo. Se han comunicado 8 pacientes con trasplante hepático por hepatopatía severa post-TMO, de los que 3 sobrevivieron a largo plazo.

Profilaxis

No existe una pauta preventiva demostrada. Se ha utilizado heparina a bajas dosis (150 U/Kg/día), PGE 1, pentoxifilina y ácido ursodesoxicólico. Los mejores resultados se han obtenido con heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea, y según evidencias recientes el ácido ursodesoxicólico (13-15 mg/Kg/día) también puede ser eficaz.

Es importante identificar los pacientes con alto riesgo de EVO grave para modificar el régimen de acondicionamiento o para instaurar medidas profilácticas. Estos pacientes son: aquellos con EVO en tratamientos previos con quimioterapia o radioterapia, adultos sometidos a un segundo TMO y enfermos con fibrosis hepática extensa o cirrosis. Existe un riesgo menor de EVO modificando el acondicionamiento: reduciendo las dosis de busulfan, no administrando ciclofosfamida o con dosis menores de irradiación corporal total; sin embargo, algunas de estas medidas están limitadas por un aumento en las recaídas leucémicas post-TMO.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA (EICH-A)

La EICH-A es una de las complicaciones más grave dada la morbimortalidad que conlleva. Se produce cuando los pacientes reciben un TMO alogénico. Habitualmente la EICH-A se presenta entre las semanas 3ª y 8ª post-TMO en pacientes que han recibido una médula ósea HLA idéntica de un donante familiar y en los que se han administrado algún tipo de profilaxis de EICH. En los pacientes sin tratamiento preventivo alguno con un donante de médula no idéntica, puede aparecer una forma de EICH hiperguda en la primera o segunda semana del trasplante. Los factores de riesgo de EICH son: la disparidad HLA donante-receptor, tipo de profilaxis empleada, mayor edad del receptor, número de linfocitos viables infundidos, disparidad de sexo donante-receptor, gestaciones previas y aloinmunización anterior del donante.

El inicio de la EICH-A coincide con el “prendimiento” del injerto medular leucocitario. Los órganos diana son la piel, el hígado y el tubo digestivo, y según el grado de afectación se ha propuesto una clasificación con significado pronóstico (Tabla I). La piel es el órgano que se afecta con mayor frecuencia y es el primero en el que aparecen las lesiones, en forma

de exantema máculo-papular. En el tubo digestivo se afecta principalmente el intestino delgado y colon, produciéndose diarrea líquida, dolor abdominal y en ocasiones hemorragia. El hígado es el segundo órgano afectado en frecuencia, generalmente acompañado de manifestaciones cutáneas, intestinales o ambas. Se manifiesta como hepatomegalia no dolorosa, colestasis bioquímica con marcada elevación del bilirrubina y fosfatasas alcalinas, y moderada citolisis, siendo excepcional la insuficiencia hepática grave con encefalopatía.

Tabla 1. Estadios y graduación clínica de la EICH-A y tratamiento

ESTADIO	PIEL	HIGADO	INTESTINO
+	Rash maculopapular <25% de la superficie corporal	Bilirrubina: 2-3 mg/dl	Diarrea <500 ml/24 h
++	Rash maculopapular 25-50% de la superficie corporal	Bilirrubina : 3-6 mg/dl	Diarrea > 100 ml/24 horas
+++	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina: 6-15 mg/dl	Diarrea >1500 ml/24 horas
++++	Descamación, ampollas	Bilirrubina: >15 mg/dl	Dolor abdominal o ileo

GRADUACIÓN CLÍNICA DE LA EICH-A

GRADO	PIEL	HIGADO	INTESTINO
I (leve)	+ a ++	0	0
II (moderado)	+ a +++	+	+
III (grave)	++ a +++	++ a +++	++ a +++
IV (compromiso vital)	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++

TRATAMIENTO

I (leve) — Ninguno

II — IV Prednisona 2 mg/Kg/día + ácido ursodesoxicólico 13-15mg/Kg/día (si no hay respuesta: Globulina antitimocítica (ATG), Ciclosporina, Tacrolimus, Anticuerpos Monoclonales)

La biopsia hepática puede ser necesaria para establecer el diagnóstico cuando las manifestaciones cutáneas y/o intestinales de la EICH-A son mínimas o ausentes, y persiste la ictericia.

Profilaxis

Es decisivo evitar el desarrollo de la EICH debido a su impacto negativo en la supervivencia de los receptores de un TMO. La combinación de ciclosporina (CSP) y un tratamiento corto con metotrexate es la profilaxis más utilizada. Pautas alternativas incluyen tacrolimus (FK-506), micofenolato mofetil y depleción de linfocitos T medulares del donante mediante aglutinación por diferentes métodos.

Tratamiento

El estadio I suele ser autolimitado y no requiere tratamiento, aparte de tan sólo continuar con la pauta habitual de profilaxis. En los grados II-IV el tratamiento de primera elección son los esteroides: prednisona 2 mg/Kg/día. Si tras 5-7 días no hay respuesta se emplea una segunda opción de tratamiento con globulina antitimocítica (ATG), CSP, tacrolimus o anticuerpos monoclonales como OKT3, BB 10, xamozyme (antiCD5). La EICH-A es principalmente un proceso colestásico y se puede administrar ácido ursodesoxicólico (13-15 mg/Kg/día).

En conjunto se resuelven un 50-75% de los casos de EICH-A, dependiendo del grado de disparidad HLA entre donante y receptor y la gravedad de la enfermedad. Las complicaciones infecciosas constituyen la causa más frecuente de muerte. La afectación hepática por EICH-A prolongada y refractaria al tratamiento puede producir hipertensión portal y ascitis.

COLANGITIS LENTA (COLESTACIS CAUSADA POR MEDIADORES INFLAMATORIOS)

Es una hepatopatía colestásica que ocurre después de infecciones bacterianas y fúngicas, en las que la respuesta inflamatoria mediada por citocinas induce el daño hepático. No existe ningún tratamiento específico, salvo el indicado para la infección que ha inducido la colangitis.

HEPATOTOXICIDAD FARMACOLÓGICA

Muchos de los fármacos habitualmente utilizados en el TMO son hepatotóxicos y constituyen una causa muy frecuente de alteración de las pruebas de función hepática durante las primeras semanas post-TMO. Las alteraciones son habitualmente leves y reversibles al retirar el fármaco, y raramente producen daño grave, aunque con el uso concomitante puede potenciarse la toxicidad. Los fármacos de uso habitual relacionados con esta hepatotoxicidad son: CSP, anfotericina-B, trimetoprim-sulfometoxazol,(TMP-SMX) metotrexate, azatioprina, fluconazol y ATG.

HEPATOPATÍA INDUCIDA POR LA NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL (NPT)

La mayoría de los pacientes precisan NPT y en ellos se han descrito cuadros de esteatosis, colestasis y hepatitis. Un escaso número de pacientes desarrolla ictericia intensa e importante citolisis, que pueden llevar a la insuficiencia hepática si se continúa con la NPT. La NPT prolongada favorece la formación de cálculos biliares.

INFECCIONES

Son frecuentes en el TMO debido a la aplasia y a la tardía recuperación de la inmunidad celular. Las infecciones bacterianas y fúngicas suelen aparecer en las primeras semanas, en el periodo de neutropenia grave, mientras que las infecciones víricas suelen tener un comienzo más tardío. Más de la mitad de los pacientes con candidiasis diseminada tienen afectación hepática. En ocasiones el diagnóstico es difícil y requiere la realización de biopsia hepática. Junto al tratamiento con antifúngicos, el factor más importante para la resolución es la recuperación de los leucocitos. Los abscesos, microabscesos y colangitis bacterianas son raros en el TMO debido al tratamiento antibiótico de amplio espectro empírico que se instaura precozmente ante las sospechas de infección durante la neutropenia. Puede producirse colecistitis alitiásica favorecida por la ectasia biliar secundaria a la NPT.

Las infecciones víricas generalmente no aparecen antes de 6-10 semanas tras el TMO debido a los largos periodos de incubación de las infecciones *de novo* y al también amplio lapso de tiempo necesario para la reactivación vírica desde fases de latencia. Los principales virus implicados son los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC). Menos frecuentes son las infecciones por CMV, virus del herpes simple (VHS), varicela-zóster (VZV), virus de Epstein-Barr (VEB) y adenovirus. Todas estas infecciones, aunque de forma rara, pueden llegar a producir hepatitis fulminantes. El diagnóstico se realiza con tinciones inmunohistoquímicas y cultivo. La infección por el VEB causa una hepatitis leve inespecífica, pero también puede inducir en pacientes inmunodeprimidos un síndrome linfoproliferativo maligno con infiltración hepática. Las infecciones por CMV se tratan con ganciclovir y foscarnet; para el HSV y VZV está indicado el aciclovir.

HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA HEPÁTICA (HNRH)

Es una complicación poco frecuente, origina hipertensión portal no cirrótica y clínicamente puede confundirse con la EVO. Su diagnóstico es histológico, definido por la presencia de nódulos hepatocitarios regenerativos

sin fibrosis. Se ha relacionado con los tratamientos quimioterápicos e inmunosupresores. Generalmente se presenta en los 100 primeros días tras el TMO pero puede aparecer después del día 100. No tiene tratamiento específico.

OBSTRUCCIÓN BILIAR

A pesar de que la presencia de litiasis biliar es frecuente, sobre todo por cálculos de bilirrubinato cálcico, la obstrucción biliar como causa de ictericia es muy rara en el periodo post-TMO; no obstante, debe ser tenida en cuenta.

HEPATOPATÍA CRÓNICA POST-TMO

La hepatopatía crónica es una complicación frecuente en los supervivientes a largo plazo de TMO. Sus causas son múltiples, siendo las más frecuentes la EICH-C, la hepatitis crónica C y la sobrecarga férrica. A menudo varias de estas causas coexisten.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA (EICH-C)

Es una complicación tardía grave del TMO alogénico y una de las causas más frecuentes de hepatopatía a partir del día 100 postrasplante. Aparte de la disparidad HLA, el riesgo de desarrollar EICH-C aumenta con la edad del paciente y la existencia previa de EICH-A.

La EICH-C puede manifestarse en cualquier momento dentro de los dos años postrasplante, generalmente entre los días 100 y 400, siendo frecuente al suspender la inmunosupresión. En la mayoría de los pacientes aparece a continuación o como progresión del EICH-A, pero hasta en un 20-30% surge *de novo* sin EICH-A previa.

Los órganos más frecuentemente afectados son: piel, hígado, ojos y mucosa oral. Las lesiones cutáneas recuerdan al liquen plano y a la esclerodermia. En la mucosa oral aparecen lesiones liquenoides y síndrome seco con xerostomía y xeroftalmia. La afectación hepática ocurre en un 80% de los pacientes con EICH-C y suele asociarse a otras manifestaciones de la enfermedad, pero en ocasiones es la única expresión de EICH-C. Cursa con astenia inespecífica y, ocasionalmente, prurito e ictericia. La biopsia hepática es esencial para el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

Tratamiento

El tratamiento inmunosupresor con esteroides solos o combinados con CSP habitualmente controla la enfermedad. La afectación hepática suele tener una respuesta lenta a la inmunosupresión y puede ser muy útil la administración de ácido ursodesoxicólico a dosis de 13-15 mg/Kg/día. La EICH-C hepática puede tener sin tratamiento una progresión rápida a cirrosis siendo más frecuente si coexisten hepatitis crónica C y siderosis. Algunos pacientes necesitan tratamiento indefinidamente, aunque en general la enfermedad tiende a estabilizarse o incluso mejorar de forma espontánea al cabo de unos años. El trasplante hepático se ha realizado en casos aislados de EICH-C avanzada con cirrosis, aunque no existe consenso sobre esta indicación. La EICH-C y su tratamiento retardan la recuperación de la inmunocompetencia y los enfermos siguen siendo muy vulnerables a las infecciones. De hecho, la principal causa de muerte en estos pacientes es una infección.

SOBRECARGA FÉRRICA

Se ha sugerido que la siderosis tiene un papel importante en la disfunción hepática de los supervivientes a largo plazo post-TMO. La evaluación de la sobrecarga férrica se realiza por los niveles de ferritina sérica y por los hallazgos en la biopsia hepática.

Tratamiento

En los pacientes con buen injerto medular y cuya situación clínica lo permita pueden realizarse sangrías periódicas, monitorizando la hemoglobina y la ferritina hasta su normalización. En aquellos en los que no es posible realizar sangrías se puede quelar el hierro con desferroxamina (DFX), asociando ácido ascórbico que aumenta la excreción de hierro. La DFX se administra por vía parenteral, en infusión intravenosa o subcutánea, y a este inconveniente se unen numerosos efectos secundarios.

OTRAS CAUSAS DE HEPATOPATÍA CRÓNICA

Esteatohepatitis no alcohólica. Está asociada a trastornos metabólicos como hiperlipemia o diabetes mellitus y favorecida por tratamientos prolongados con esteroides y NPT.

HNRH. También puede ser causa de enfermedad después del día 100 post-TMO.

Hepatopatía infiltrativa. Puede ser por recaída de la enfermedad de

base en los pacientes trasplantados por neoplasia o bien la implantación de una neoplasia secundaria facilitada por la inmunosupresión a largo plazo.

HEPATITIS VIRICA POR VHB Y VHC EN EL TMO

HEPATITIS POR VHB

Candidatos al TMO con infección por VHB

Los pacientes pueden llegar al TMO infectados con el VHB, con riesgo potencial de desarrollar EVO o reactivación del VHB después del TMO. Un hallazgo de AgHBs+ aisladamente no es una contraindicación para el TMO. Sin embargo, la hepatopatía crónica con marcada fibrosis o cirrosis preexistente incrementa el riesgo de EVO grave y fallo multiorgánico, por lo que se considera una contraindicación para administrar dosis elevadas de tratamiento mieloablativo y para el TMO.

Los pacientes con evidencia de replicación vírica antes del TMO, pueden presentar una reactivación del VHB a los 3-6 meses post-TMO; aproximadamente el 12% de ellos desarrollan un fallo hepático fulminante. Estos casos suelen acontecer en pacientes infectados por mutantes del VHB precore defectivas. Así, en todo paciente AgHBs+ receptor de TMO se debe estudiar el estado de replicación del VHB, a ser posible determinando el ADN-VHB por PCR. La biopsia hepática pre-TMO está indicada en todos los pacientes con bioquímica alterada o estigmas de hepatopatía crónica. Para la replicación viral activa debe indicarse tratamiento profiláctico con 100 mg/día de lamivudina.

Donantes con infección por el VHB

El VHB puede ser transmitido por el donante AgHBs+ o anti-HBc a receptores que no han tenido contacto previo con el VHB. En todos los donantes se debe determinar el ADN-VHB por PCR. Si es negativo el riesgo queda eliminado, pero si es positivo el donante infectado por VHB puede ser candidato, siempre en ausencia de otro donante compatible alternativo. Para disminuir el riesgo de transmisión viral se debe tratar a estos donantes con lamivudina (100 mg/día) antes de la extracción de las células hematopoyéticas; la tolerancia es buena y no causa inmunosupresión. Los resultados de los ensayos protegiendo al receptor con gammaglobulina anti-HB o por inmunización activa con vacuna no han sido satisfactorios, probablemente por la inmunosupresión T y B después del tratamiento mieloablativo. Los donantes con inmunidad frente al VHB pueden transferirla al receptor del TMO.

Hepatitis B en el período POST-TMO

La infección por el VHB post-TMO puede haberla adquirido el paciente por: 1) Tener una infección activa antes del TMO o por reactivarse una infección latente. 2) *De novo* a través de la transmisión de un donante infectado o raramente a través de un producto hemoterápico infectado (ocurre en 1 de cada 63000 unidades).

Después del tratamiento citorreductor y durante la inmunosupresión generalmente no existe evidencia clínica ni bioquímica de hepatitis vírica, aunque el título de ADN-VHB puede ser muy elevado. Al tiempo de la reconstitución inmune o durante el descenso de la medicación inmunosupresora puede manifestarse la hepatitis por hipertransaminasemia.

Prevención y tratamiento. Entre los análogos de nucleósidos, ganciclovir, famciclovir o lamivudina, se prefiere el tratamiento con la lamivudina por mayor eficacia terapéutica y por carecer de efectos mielosupresores. Se administra durante el proceso de TMO y 6 meses después del TMO en todos los pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones por el VHB, bien sea como consecuencia del donante o del receptor.

Otra estrategia es realizar una cuidadosa monitorización post-TMO de los niveles de ADN-VHB en pacientes con riesgo de infección por el VHB. Si la viremia se eleva se administrará tratamiento con lamivudina o famciclovir, y es importante no esperar hasta que se manifieste clínicamente la hepatitis con hipertransaminasemia.

Hepatitis crónica B en supervivientes a largo plazo del TMO

La prevalencia es muy variable dependiendo de las áreas geográficas. El patrón serológico puede ser atípico debido a la inmunosupresión prolongada, por lo que siempre se debe determinar el ADN-VHB por PCR. En general, una vez estabilizado y suspendido el tratamiento inmunosupresor, los pacientes con hepatitis B tienen habitualmente una hepatopatía leve, aunque la aparición de EICH-C y su tratamiento inmunosupresor pueden hacer que sigan teniendo brotes de hepatitis graves con posibilidad de fallo hepático al retirar los fármacos inmunosupresores; por lo tanto, estos pacientes deben mantener tratamiento con lamivudina (100 mg/día).

HEPATITIS POR VHC

Candidatos al TMO con infección por el VHC

Es importante identificar la infección por el VHC antes del TMO, así como la gravedad de la enfermedad hepática subyacente mediante biopsia

hepática. Es preciso analizar el ARN-VHC por PCR, ya que los tests serológicos que determinan anti-VHC pueden ser falsamente negativos. La presencia de hepatitis crónica C sin cirrosis no se considera una contraindicación al TMO. Sin embargo, la presencia de cirrosis puede ser una contraindicación para el TMO por el riesgo de EVO grave y fallecimiento. Cuando existe hepatopatía crónica por el VHC, sobre todo de larga evolución, se debe modificar el tratamiento de acondicionamiento del TMO por riesgo de desarrollar EVO grave.

No existe ningún tratamiento para la infección por el VHC antes del TMO o en el periodo post-TMO inmediato, dado que el interferón alfa está contraindicado por su efecto mielosupresor y la posibilidad de inducir o exacerbar una EICH.

Donantes con infección por el VHC

El VHC es universalmente transmitido por donantes ARN-VHC positivos. Para prevenir la transmisión está indicado tratar al donante con interferón alfa más ribavirina antes del TMO, con el fin de que el ARN-VHC no se detecte en el momento de la extracción de médula. El interferón alfa debe suspenderse entre 7 a 15 días antes del TMO para evitar problemas de rechazo.

Infección por el VHC en el período postrasplante

Independientemente del momento de la infección por el VHC (pretrasplante o en el TMO), la historia natural de la hepatopatía en estos pacientes está modificada por la inmunosupresión que conlleva el TMO. Las alteraciones de las pruebas de función hepática en los tres primeros meses post-TMO son en general leves o inexistentes, empeorando (excepcionalmente con cuadros de hepatitis fulminantes) con la reconstitución inmune del huésped y, sobre todo, en relación con la retirada de los fármacos inmunosupresores utilizados en la profilaxis y tratamiento de la EICH. Siempre se debe establecer el diagnóstico diferencial de la infección por el VHC con la EICH. La EICH puede coexistir con infección por el VHC y entonces los pacientes deben recibir tratamiento inmunosupresor. El tratamiento con interferón alfa de la infección por VHC sólo debe ser considerado una vez que se haya suspendido la terapia inmunosupresora y no exista evidencia de EICH activa.

Hepatitis crónica C en supervivientes a largo plazo del TMO

Los factores asociados al TMO, tales como inmunosupresión y sobrecarga férrica, parecen acelerar el grado de progresión de la hepatopatía crónica por VHC en estos pacientes. Se ha comunicado la aparición de cirrosis y sus complicaciones en algunos pacientes en la segunda y tercera década de seguimiento post-TMO, por lo que la cirrosis hepática podría convertirse en una impor-

tante complicación tardía del TMO. Para prevenir esta progresión, los pacientes deben ser tratados con interferón alfa más ribavirina. Las flebotomías o los fármacos quelantes, pueden ser útiles en caso de sobrecarga férrica.

Conviene señalar por último, que se debe vacunar contra el virus de la hepatitis A y el virus de la hepatitis B a todos los supervivientes a largo plazo del TMO con hepatitis crónica C.

RESUMEN

- Las complicaciones hepáticas conllevan importante morbimortalidad después del TMO. Las más frecuentes y graves en los primeros 100 días post-TMO son la EVO y la EICH-A.
- En los supervivientes a largo plazo del TMO las causas más frecuentes son EICH-C, hepatitis crónicas víricas y sobrecarga férrica.
- Si existe evidencia de hepatitis crónica previa al TMO se deben modificar los regímenes de acondicionamiento con aplicación de quimiorradioterapia menos agresiva y evitando la ciclofosfamida. La cirrosis hepática previa al TMO es una contraindicación del mismo por el elevado riesgo de desarrollar EVO grave.
- Aunque la EVO carece de un tratamiento específico eficaz demostrado, los pacientes se benefician de medidas de soporte y de una buena profilaxis de la enfermedad.
- Para evitar la EICH el donante idóneo será aquel que tenga mayor similitud HLA con el receptor.
- Todos los pacientes con TMO pueden beneficiarse del tratamiento con ácido ursodesoxicólico; carece de efectos secundarios y es eficaz como: 1) indicación preventiva de EVO, 2) tratamiento de EVO y la EICH aguda y crónica y 3) anticoléctico y colerético.
- En el TMO se debe realizar una buena política transfusional para evitar sobrecarga férrica y posibles transmisiones víricas. Las sangrías están indicadas si existe sobrecarga férrica post-TMO.
- Debe administrarse tratamiento antiviral a todos los supervivientes a largo plazo infectados por VHB o VHC, siempre que no exista alguna contraindicación específica, para evitar el riesgo elevado que tienen estos pacientes de evolucionar a una cirrosis hepática.

BIBLIOGRAFÍA

Azoulay D, Castaing D, Lemoine A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for severe veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 987-992.

Dey B, Sykes M, Spitzer Th. Outcomes of recipients of both bone marrow and solid organ transplants. *Medicine* 1998; 77: 355-369.

Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 975-981.

Fried R, Murakami CS, Willson RA et al. Ursodeoxycholic acid treatment of refractory chronic graft-versus-host disease of the liver. *Ann Intern Med* 1992; 116: 624-629.

García Buey L, Mateos FG, Gómez V, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection after immunity status following immunosuppressive therapy in patients with bone marrow transplantation. *Hepatology* 1996; 24: 514A.

García Buey L, Mateos FG, Tomás JF, et al. Long-term follow-up of chronic liver disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Hepatology* 1996; 24: 398A.

McDonald GB. Venocclusive disease of the liver after hematopoietic stem cell transplantation: presentation, pathogenesis and treatment. In *Liver injury update: clinical implications and mechanistic role of cells of the liver* (Kaplowitz N ed) AASLD 1997; pp 293-306.

Richardson PG, Elias AD, Krishnan A, et al. Treatment of severe venocclusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood* 1998; 92: 737-744.

Ringdein O, Remberger M, Lehmann S, et al. N-acetylcysteine for hepatic veno-occlusive disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 993-996.

Schriber J, Milk B, Shaw D, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) as therapy for hepatotoxicity following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1311-1314.

Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: a guide to patient and donor management. *Blood* 1999; 93: 1127-1136.

Strasser SI, Sullivan KM, Myerson D, et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. *Blood* 1999; 93: 3259-3266.