

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS
UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

TESIS DOCTORAL

**IMPACTO DE UNA PAUTA DE
INMUNOSUPRESIÓN POST-TRASPLANTE
HEPÁTICO SIN CORTICOIDES: ESTUDIO
MULTICÉNTRICO, PROSPECTIVO Y
ALEATORIZADO.**

**DOCTORANDO: ROBERTO MEMBA IKUGA
DIRECTORES: DR. JOAN FIGUERAS FELIP
DRA. LAURA LLADÓ GARRIGA**

BARCELONA, 2008.

A mi esposa Carme,
cuyo amor y apoyo incondicionales
han sido fundamentales para
la culminación de este proyecto.

A mi hijo Joel,
el mayor regalo que pude soñar.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Joan Figueras, director de esta tesis, por brindarme el honor de participar en este estudio, por ser un modelo de dedicación a la cirugía, de rigor científico y por el gran esfuerzo de corrección a pesar de la distancia geográfica.

A la Dra. Laura Lladó, directora de esta tesis, por enseñarme todo lo que sé de investigación clínica, por confiar en mí para la realización de este trabajo, por su ejemplo de constancia y estudio, por la paciencia demostrada a lo largo del camino y por el descomunal esfuerzo de corrección.

Al Dr. Joan Fabregat, por ser un verdadero ejemplo de lo que debe ser un cirujano integral, por su calidad humana y clínica y por haberme tratado siempre con afecto y cercanía.

Al Dr. Toni Rafecas, por enseñarme la importancia de preocuparse genuinamente de nuestros pacientes y por haberme apoyado en los inicios de mi vida laboral como cirujano.

Al Dr. Emilio Ramos, por su constante predisposición docente, sus sabios consejos y su anhelo por convertirme en un buen cirujano.

Al Dr. Jaume Torras, por mostrarme la cara artística de la cirugía, por el gran esfuerzo docente y las apreciadas palabras de ánimo en momentos difíciles.

A la Dra. Rosa Jorba, por su calidad humana y por sus importantes consejos clínicos tanto durante los años de residencia como en los inicios de mi carrera como cirujano.

Al Dr. Paco García Borobia, por mostrarme la cara solidaria de la cirugía y por su ejemplo de entusiasmo y energía.

A la Dra. Carla Bettonica, por todo lo que me ha enseñado dentro y fuera del quirófano, su cariño y por su ejemplo de pasión por la cirugía.

A la Dra. Àngels Montserrat, por su amistad y cariño, por las largas horas compartidas revisando datos juntos, por su apoyo en todas las fases de este proyecto y por su esfuerzo docente durante los años de residencia.

A la Dra. Teresa Serrano, por su amabilidad al ceder sus imágenes histológicas para esta tesis.

A Núria Gómez, por su inestimable colaboración en el diseño de la base de datos del estudio y por su amistad.

A Raquel Lastra, por la gran colaboración en la recogida de datos de nuestro estudio, su fundamental contribución en el seguimiento de los pacientes y su incondicional ayuda posterior.

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros de residencia del servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Bellvitge, por todos los momentos buenos y los no tan buenos compartidos, por haberse convertido en parte de mi familia.

Al resto de adjuntos del servicio, por su vital aportación a mi formación como cirujano.

A todo el personal de enfermería, auxiliar y administrativo del Hospital Universitario de Bellvitge, porque sin ellos, nuestro trabajo no sería el mismo.

A mis padres y a mis hermanas, por estar a mi lado durante los largos años de mi formación, aportándome el equilibrio necesario para enfrentarme a esta relevante época de mi vida.

Y por último, mi agradecimiento más importante; a Dios, por dar sentido a mi vida, por ser mi guía en el camino, por acompañarme en los momentos de adversidad y por haberme permitido llegar hasta aquí.

...Hay hombres cuyas palabras son como golpes de espada; mas la lengua de los sabios es medicina...

Proverbios 12:18

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ACTH:** Hormona adrenocorticotropa o corticotropina.
- ADH:** Hormona antidiurética.
- ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- ADOs:** Antidiabéticos orales.
- AINes:** Anti-inflamatorios no esteroideos.
- Alb:** Albúmina.
- ALG:** Gammaglobulina antilinfocitaria.
- ATG:** Gammaglobulina antitimocítica.
- ALT:** Alanin-aminotransferasa.
- Anti-HTA:** Antihipertensivo.
- Anti-HBc:** Anticuerpo anti-core del virus de la hepatitis B.
- APC:** Célula presentadora de antígeno.
- ARA-II:** Antagonista del receptor de la angiotensina II.
- ARN:** Ácido ribonucleico.
- AST:** Aspartato-aminotransferasa.
- AUC:** Área bajo la curva.
- AZA:** Azatioprina.
- Bil:** Bilirrubina.
- CBP:** Cirrosis biliar primaria.
- CEP:** Colangitis esclerosante primaria.
- CH:** Concentrados de hematíes.
- CMV:** Citomegalovirus.
- Col T:** Colesterol total.
- Cort:** Corticoides.
- Creat:** Creatinina.
- CyA:** Ciclosporina.
- DLP:** Dislipemia.
- DM:** Diabetes mellitus.
- DOCA:** Desoxicorticosterona.
- EBV:** Virus Ebstein-Barr.
- FA:** Fosfatasa alcalina.
- FK:** Tacrólimus.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- FRCV:** Factores de riesgo cardiovascular.
- GBC:** Globulina transportadora de corticoides o transcortina.
- GGT:** Gammaglutamiltranspeptidasa.
- GC:** Glucocorticoide.
- Glu:** Glucosa.
- HbA_{1c}:** Hemoglobina glicosilada.
- HBeAg:** Antígeno de la cubierta del virus de la hepatitis B.
- HBsAg:** Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- HC:** Hidratos de carbono.
- HDL:** Lipoproteínas de alta densidad.
- HLA:** Antígeno leucocitario humano.
- HMG-CoA:** Hidroxi-metilglutaril coenzima A.
- HTA:** Hipertensión arterial.
- IECA:** Inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina.
- IFN:** Interferón.
- Ig:** Inmunoglobulina.
- IL:** Interleucina.
- IL-2R:** Receptor de la interleucina 2.
- IMC:** Índice de masa corporal.
- LDL:** Lipoproteínas de baja densidad.
- MC:** Mineralocorticoide.
- MMF:** Mofetil micofenolato.
- mmHg:** Milímetros de mercurio.
- NADH:** Nicotinamida adenina dinucleótico reducido.
- OKT3:** Anticuerpos anti-CD3.
- ONT:** Organización nacional de trasplantes.
- PAF:** Polineuropatía amiloidótica familiar.
- PFC:** Plasma fresco congelado.
- PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.
- RA:** Rechazo agudo.
- RC:** Rechazo crónico.
- TAM:** Tensión arterial media.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

TCR: Receptor de las células T.

TH: Trasplante hepático.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

TP: Tiempo de protrombina.

TG: Triglicéridos.

UNOS: "United network for organ sharing".

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VHD: Virus de la hepatitis D.

VHS: Virus herpes simple.

VHZ: Virus varicela zoster.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.

ÍNDICE GENERAL

	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN	12
2. FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS	15
2.1. Fisiopatología del rechazo	16
2.1.1. La respuesta inmune	16
2.1.2. Tolerancia a aloantígenos	19
2.2. Tipos de rechazo	21
2.2.1. Rechazo hiperagudo (humoral)	21
2.2.2. Rechazo agudo (celular)	23
2.2.3. Rechazo crónico (ductopénico)	27
2.3. Inmunosupresión	32
2.3.1. Historia de la inmunosupresión en el trasplante hepático	32
2.3.2. Anticalcineurínicos	35
2.3.3. Azatioprina	46
2.3.4. Mofetil micofenolato	48
2.3.5. Anticuerpos policlonales	49
2.3.6. Anticuerpos monoclonales	51
2.3.7. Rapamicina	55
2.3.8. Miscelánea	57
2.4. Corticoides	59
2.4.1. Principales glucocorticoides	60
2.4.2. Mecanismo de acción de los corticoides	61
2.4.3. Farmacocinética	65
2.4.4. Efectos secundarios	65
2.4.5. Corticoides y trasplante hepático	67
2.5. Morbi-mortalidad post-trasplante hepático	69
2.5.1. Infecciones y trasplante hepático	70
2.5.2. Riesgo cardiovascular y trasplante hepático	78
2.5.2.1. Dislipemia	78
2.5.2.2. Hipertensión arterial	81
2.5.2.3. Diabetes mellitus	83
2.6. Recidiva del VHC	84

ÍNDICE GENERAL

	PÁGINA
3. HIPÓTESIS	90
4. OBJETIVOS	93
5. MATERIAL Y MÉTODOS	96
5.1. Diseño del estudio	97
5.1.1. Criterios de inclusión-exclusión y aleatorización	97
5.1.2. Método estadístico y tamaño muestral	98
5.2. Parámetros de estudio y seguimiento	99
5.2.1. Datos pre-trasplante	99
5.2.2. Datos del trasplante	100
5.3. Monitorización de las infecciones	104
5.4. Protocolo de inmunosupresión	106
5.5. Manejo del rechazo	107
5.6. Biopsias por protocolo	108
6. RESULTADOS	110
6.1. Características de la muestra	111
6.2. Evolución post-trasplante	118
6.3. Inmunosupresión	120
6.4. Análisis del objetivo primario	122
6.4.1. Rechazo agudo	122
6.4.2. Rechazo ductopénico	127
6.4.3. Supervivencia	128
6.5. Análisis del objetivo secundario	134
6.5.1. Infecciones	134
6.5.2. Complicaciones metabólicas	141
6.5.3. Otros efectos secundarios	146
6.5.4. Recidiva del VHC	147

ÍNDICE GENERAL

	PÁGINA
7. DISCUSIÓN	150
7.1. Características de la muestra	151
7.2. Análisis del objetivo primario	153
7.3. Análisis del objetivo secundario	163
7.3.1. Infecciones	163
7.3.2. Complicaciones metabólicas	166
7.3.3. Otros efectos secundarios	168
7.3.4. Recidiva del VHC	169
8. CONCLUSIONES	173
9. BIBLIOGRAFÍA	175

1.INTRODUCCIÓN

Desde la realización por parte del profesor Starzl del primer trasplante hepático (TH) en humanos el año 1963 y su implantación en España a partir del año 1984 por parte de los doctores Jaurrieta y Margarit en el Hospital de Bellvitge, las investigaciones por parte de los grupos especializados han logrado que en nuestro medio, el TH pueda considerarse como un tratamiento estandarizado en los protocolos de manejo de las hepatopatías avanzadas¹. En sus inicios, la supervivencia a corto plazo del injerto fue el principal objetivo, pero el abordaje multi-disciplinario de estos pacientes ha permitido reducir de forma considerable la morbi-mortalidad asociada. Sin embargo, la desproporción entre donantes y receptores con la consecuente mortalidad en lista de espera, la recidiva de la enfermedad primaria y los efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores constituyen actualmente los principales problemas del trasplante². En referencia a este último aspecto, la elevada frecuencia y gravedad de los efectos adversos del tratamiento inmunosupresor produce consecuencias deletéreas de éste en la calidad de vida de los pacientes trasplantados, así como en la supervivencia a largo plazo, por lo que la reducción segura del tratamiento inmunosupresor es uno de los objetivos principales en el trasplante de órganos sólidos, cuya expresión máxima consistiría en alcanzar la tolerancia alogénica.

Por otro lado, la prevención del temido rechazo agudo suponía una de las metas prioritarias en los inicios del trasplante debido a su elevada incidencia y pérdida del injerto asociada. Sin embargo, el desarrollo de potentes y selectivos inmunosupresores y la mayor precisión del diagnóstico histopatológico de los que disponemos en la actualidad han permitido una importante reducción de su incidencia y una gran mejoría en el tratamiento del mismo.

En referencia a las pautas de inmunosupresión, los corticoides han formado parte desde el inicio de la mayoría de los protocolos. El motivo de su amplio uso es su fácil manejo asociado a la larga experiencia en su utilización, su bajo coste y su gran potencia inmunosupresora. Desafortunadamente, su escasa selectividad es la responsable de los frecuentes efectos colaterales asociados a su uso, especialmente por su influencia negativa en los factores de riesgo cardiovascular, las infecciones, la osteoporosis, su posible influencia en la recidiva del virus de la hepatitis C (VHC) y en el desarrollo de tumores de novo. Por ese motivo, ya durante la década de los 90 se realizaron los primeros estudios que demostraron la posibilidad de interrumpir el tratamiento esteroideo a largo plazo de forma segura. En la actualidad, muchos grupos retiran el tratamiento esteroideo entre los 3 y 6 meses postrasplante sin presentar un aumento de la incidencia de rechazo³.

Así pues, actualmente, los principales factores relacionados con la morbi-mortalidad tras el TH son las enfermedades cardiovasculares, las infecciones y la recidiva del VHC⁴, por lo que es primordial reducir la influencia del tratamiento inmunosupresor sobre éstos con el objetivo de aumentar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes a largo plazo.

Es pues en la situación actual del trasplante, con la mejoría en el manejo global, operatorio, anestésico y especialmente la disponibilidad de un mayor número de inmunosupresores y sobretodo más específicos, que se plantea la posibilidad de no utilizar corticoides como parte de la inmunosupresión tras el TH.

2. FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.1. FISIOPATOLOGÍA DEL RECHAZO

2.1.1. La respuesta inmune

La respuesta del sistema inmunológico ante un agente infeccioso o un órgano trasplantado es análoga, por lo cual, el estudio exhaustivo de la respuesta antiinfecciosa constituye una premisa para la comprensión de los mecanismos implicados en la respuesta allogénica. En el primer caso, el resultado será la neutralización o eliminación del patógeno, mientras que en el segundo significará el rechazo del aloinjerto. Una de las claves del sistema inmunitario es su capacidad de reconocimiento específico proporcionada por los discriminatorios receptores de las células "T" (TCR) y de las inmunoglobulinas. A este hecho se le añade la capacidad de generar clonas a partir de un antígeno concreto, diferenciándolas a células efectoras y células de memoria. En la respuesta inmune intervienen los linfocitos "T", "B" y las células presentadoras de antígenos, cuya proliferación desempeña un papel crucial⁵.

Un dato fundamental y con importantes implicaciones clínicas, es que la acción de las células implicadas en la respuesta inmune depende de la activación de sus receptores específicos de antígeno, sobre los cuales actúan las moléculas de membrana transmisoras de señales, las moléculas de adhesión y las citoquinas o interleucinas⁶.

Las células presentadoras de antígeno (APC), a través de las moléculas de HLA que están presentes en su membrana, permiten la formación del complejo HLA-aloantígeno, que es reconocido por el TCR de los linfocitos "T", el cual transmitirá una serie de señales que provocará una proliferación y diferenciación de una clona específica (*figura 2.1.1.1*). El polimorfismo de las moléculas HLA es el responsable del hecho que las HLA se reconozcan como extrañas por el sistema inmunológico de otro individuo, desencadenando una respuesta de rechazo.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

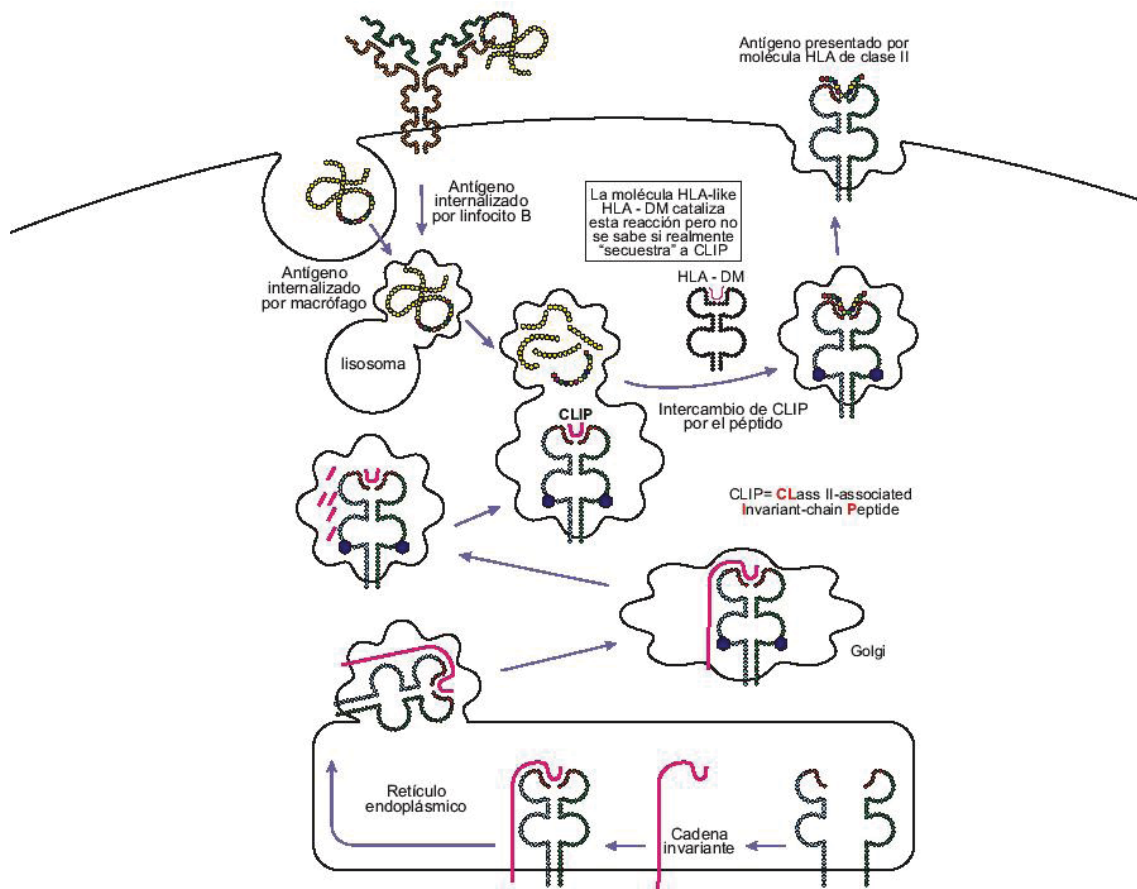


Figura 2.1.1.1. Presentación de antígeno.

El linfocito "T", además de la interacción HLA-aloantígeno, precisa de una segunda señal, generalmente a través de una molécula denominada CD28. Este doble reconocimiento determinará la evolución de dicho linfocito hacia la activación y proliferación (mediada principalmente por la IL-2) o hacia la anergia o la apoptosis (*figura 2.1.1.2*). En la actualidad, la posibilidad de manipular esta vía está despertando un gran interés como camino hacia la tolerancia a largo plazo de los injertos⁶.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

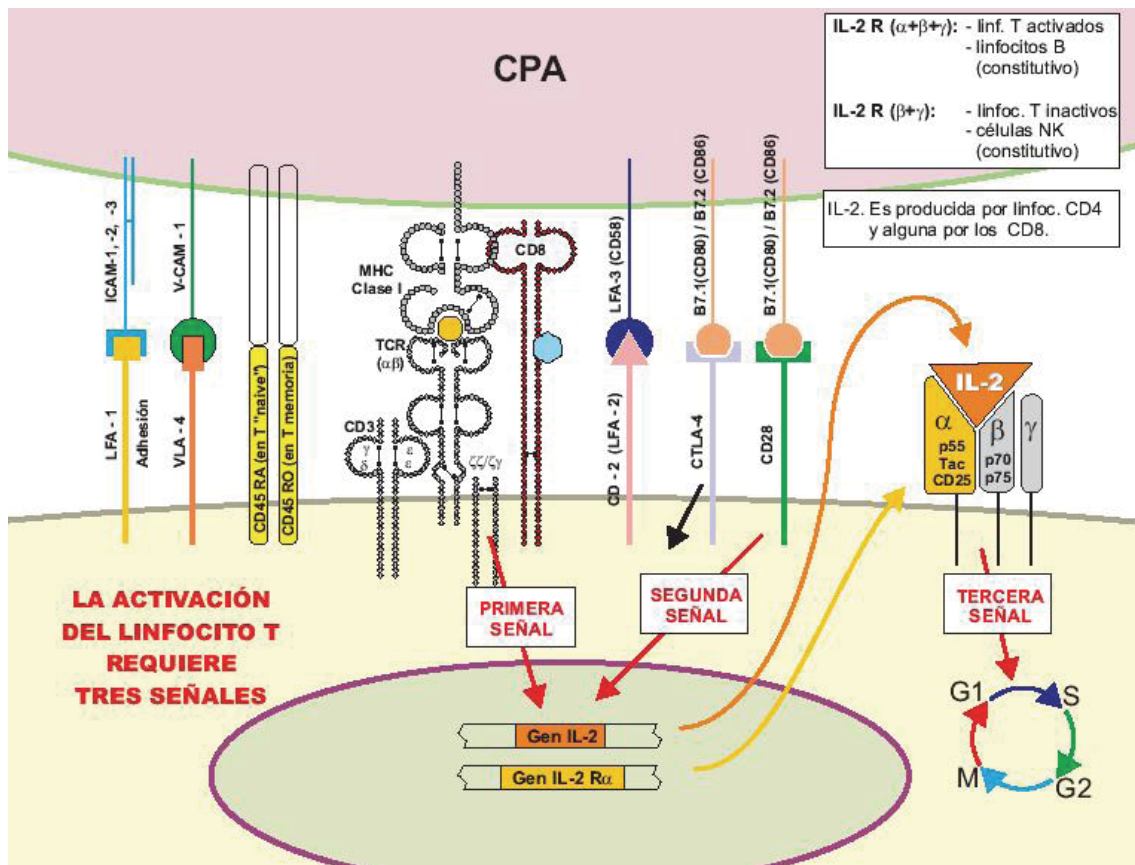


Figura 2.1.1.2. Activación linfocítica.

Los linfocitos "T" CD4 ("T helper") responden predominantemente ante HLA II propios o alogénicos, produciendo IL-2 y facilitando así la proliferación de las células citotóxicas y la producción de anticuerpos. El subtipo TH1 secreta predominantemente IL-2 y IFN- γ , siendo los primeros en activarse en la respuesta alogénica, mientras que los TH2 secretan mayoritariamente IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, de activación posterior y relacionados con la memoria inmunológica. El IFN- γ es un potente inductor de la expresión de HLA I, facilitando en la respuesta clásica a virus la respuesta citotóxica. En los injertos produce un efecto de "feed-back" positivo, por el cual ciertas infecciones como las producidas por citomegalovirus (CMV) pueden facilitar la aparición de un rechazo. Por otro lado, los linfocitos "T" CD8 se activan predominantemente ante HLA I propios o alogénicos y actúan predominantemente como células citotóxicas o supresoras. Recientemente se ha descubierto la relevancia de las denominadas moléculas de adhesión y sus receptores, así como otras

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

específicas del endotelio, implicadas en el proceso de rechazo y especialmente en la regulación de su intensidad y duración⁶.

2.1.2. Tolerancia a aloantígenos

La tolerancia significa la adaptación del aloinjerto en ausencia de tratamiento inmunosupresor. Se ha conseguido dicho fenómeno en algunos modelos experimentales en animales, imitando los mecanismos fisiológicos implicados en la tolerancia a los antígenos propios. En éstos intervienen una serie de mecanismos de inhibición de la reactividad a lo propio mediante los fenómenos de delección, bloqueo de la maduración/diferenciación e inactivación funcional de las clonas autoreactivas. Para demostrar este hecho, experimentalmente se destruyen todas las células maduras del sistema inmune, por lo que las células inmaduras se diferencian en presencia del aloantígeno. La aplicabilidad de este fenómeno en clínica humana está en vías de desarrollo, debiendo destacar además la incógnita sobre la posible afectación que podría tener dicha manipulación sobre la respuesta antiinfecciosa⁶. En contraste con otras estirpes celulares, sólo los componentes de la sangre y el tejido tímico son aceptados sin restricciones cuando son injertados alogénicamente en periodos embrionarios, y además inducen tolerancia a otros tejidos del mismo fondo genético⁷.

Otra de las líneas de investigación actuales se centra en intentar manipular las señales accesorias implicadas en la respuesta inmune. En este sentido, se ha utilizado la administración de moléculas solubles como la CTLA-4-Ig, que se une a las moléculas de CD80 y CD86, impidiendo que éstas se unan a la CD28, bloqueando así el doble reconocimiento necesario para la activación linfocítica. La isquemia fría y la lesión por reperfusión se relacionan con un mayor riesgo de rechazo, por lo que reducir estos factores también puede contribuir al desarrollo de tolerancia^{6,8,9}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

Por otro lado, por mecanismos no conocidos, algunos receptores de trasplantes mantienen la funcionalidad del injerto a pesar de abandonar el tratamiento tras años del trasplante, sin poderse predecir en la actualidad en que pacientes se desarrollará dicho fenómeno. Se han realizado algunas experiencias de retirada total del tratamiento inmunosupresor, como la llevada a cabo por Eason¹⁰, con una incidencia de rechazo del 61%, aunque con una correcta resolución con tratamiento médico; la del grupo de Tzakis¹¹, que mediante la infusión de médula ósea del donante, obtiene una incidencia de rechazo del 35%; o las llevadas a cabo por Takatsuki¹² o por Devlin¹³ que obtienen unas incidencias de rechazo entre el 22-25%. Se ha apuntado hacia la teoría del microquimerismo como explicación de dicho fenómeno, aunque no se ha establecido si se trata de una causa o un efecto. Las células dendríticas hepáticas son migratorias y pueden presentar las moléculas de HLA del donante sin necesidad de ser procesadas. Si se bloquean estas células de forma precoz, cuando migran desde el injerto para interactuar en los ganglios linfáticos, se acelera el rechazo, cosa que sugiere que dichas células son tolerogénicas. La persistencia de los leucocitos del donante podría contribuir al mantenimiento de la tolerancia. Es en este sentido, que se está estudiando la transfusión pre-TH de células de la médula ósea (como células dendríticas del donante manipuladas), con la finalidad de lograr la tolerancia a los aloinjertos^{9,14,15,16}.

Según el profesor Thomas Starzl, la tolerancia requiere dos principios básicos: el tratamiento pre-TH del receptor y el uso de la mínima inmunosupresión posible post-TH. La administración pre-TH de globulina antitimocítica o anticuerpos monoclonales humanizados induciría a un descenso a niveles mínimos de las células "T" en pocas horas y una disminución, aunque menor, de los monocitos y neutrófilos. En cierto modo, el rechazo y la tolerancia podrían considerarse diferentes fases de una misma realidad, por lo que el común uso de múltiples y potentes inmunosupresores, es en realidad potencialmente antitolerogénico. Es decir, disminuir al máximo la potencia inmunosupresora podría favorecer el microquimerismo. En su experiencia¹⁷, algunos pacientes pueden mantenerse estables con una mínima dosis de

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

inmunosupresión, mientras que otros pueden mantenerse libres de rechazo sin inmunosupresión alguna. Obviamente, la calidad de vida en dichos pacientes es mejor que en los sometidos a los protocolos clásicos. Parece ser que existe un momento, durante el post-TH inmediato, en el cual el reconocimiento del aloinjerto es beneficioso para el desarrollo de tolerancia. Desafortunadamente, no se conocen los factores que nos podrían orientar a predecir que pacientes se beneficiarían de una ausencia total de tratamiento inmunosupresor, ni poseemos ninguna herramienta que nos permita monitorizar a los pacientes para saber cuáles están desarrollando tolerancia alogénica. En definitiva, para fomentar la tolerancia alogénica, probablemente necesitemos una inmunosupresión que permita un reconocimiento del aloinjerto tempranamente con una inhibición de las potentes respuestas efectoras que se derivan de éste^{9,17,18}.

Teniendo en cuenta que existe la posibilidad de la tolerancia y el abandono total de todo tipo de tratamiento inmunosupresor, una de las preguntas que se plantean, es si es asumible el riesgo del rechazo agudo teniendo en cuenta la baja morbi-mortalidad actual asociada a la presencia de un episodio aislado y la creciente morbi-mortalidad asociada a las pautas actuales de inmunosupresión.

2.2. TIPOS DE RECHAZO

2.2.1. Rechazo hiperagudo (humoral)

Se caracteriza por un proceso de fallo hepático grave asociado a necrosis hemorrágica masiva del injerto mediada por anticuerpos, de evolución fatal si no se realizara un retrasplante.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.2.1.1. Etiopatogenia

Esta reacción viene mediada por anticuerpos contra los antígenos de las células endoteliales del donante, produciéndose un fallo hepático por obstrucción del endotelio sinusoidal y necrosis hemorrágica difusa. Esta reacción puede determinarse mediante el "Cross-Match", aunque un resultado positivo no contraindica el TH porque, a diferencia de otros órganos, el hígado es menos susceptible de presentar un rechazo hiperagudo. Se cree que se debe a la fagocitación de los complejos antígeno-anticuerpo por parte de las células de Kupffer y a la mayor protección frente a la isquemia del hígado debido a su doble circulación. La mayor expresividad de los antígenos del complejo ABO se hallan en las células diana de este rechazo (fundamentalmente las endoteliales), por lo que realizar un TH sin respetar la compatibilidad según el sistema ABO favorecería el desarrollo de un rechazo hiperagudo. Por este motivo se suele respetar la compatibilidad ABO, a no ser que se trate de una situación urgente límite^{6,14,19}.

2.2.1.2. Incidencia

Se ha constatado la existencia de algún caso de forma excepcional, asociado con la presencia de anticuerpos linfocitarios preformados o con la incompatibilidad ABO.

2.2.1.3. Cuadro clínico y diagnóstico

Se caracteriza por una insuficiencia hepática aguda grave de instauración generalmente precoz. Analíticamente se observa una elevación muy importante de los enzimas de citolisis, colestasis y la bilirrubina, con un alargamiento muy marcado del tiempo de protrombina. El diagnóstico es histológico, apreciándose un infarto hemorrágico extenso. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con la trombosis de la arteria hepática, la hipotensión grave y la sepsis^{6,14,19,20,21}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.2.1.4. Tratamiento

El único tratamiento eficaz es el trasplante, aunque algunos casos han respondido al tratamiento con altas dosis de esteroides, tacrólimus y prostaglandina E1^{19,20,21}.

2.2.2. Rechazo agudo (celular)

El rechazo agudo celular (RA) se define como un proceso caracterizado por una disfunción hepática con citolisis y colestasis asociada a un infiltrado inflamatorio de los espacios porta, constituido sobretudo por linfocitos activados que lesionan las estructuras vasculares y los conductillos biliares.

2.2.2.1. Etiopatogenia

El reconocimiento alogénico provoca un aumento de la expresión de los HLA I en el endotelio vascular y una expresión aberrante de los HLA II del epitelio biliar, desencadenándose una respuesta citotóxica de predominio en dichos tejidos, por lo que son los más alterados durante el rechazo agudo. Dicha respuesta citotóxica está mediada por la activación de los linfocitos generada ante el reconocimiento del HLA, lo cual desencadena la síntesis de citoquinas que favorece la proliferación de neutrófilos, macrófagos, eosinófilos y células NK responsables de la citotoxicidad^{14,19,20}.

2.2.2.2. Incidencia

A diferencia del rechazo hiperagudo, el RA es relativamente frecuente¹⁹. En la *tabla 2.2.2.2* observamos las diferentes incidencias de rechazo según diversos estudios a lo largo del tiempo, destacando una tendencia a una disminución en la misma. La denominación de agudo en realidad no es ortodoxa, dado que puede ocurrir de forma tardía. Según algunos estudios, la incidencia de rechazo en los pacientes con cirrosis enólica o por virus de la

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

hepatitis B y en los trasplantes es menor. Por otro lado, se ha observado una incidencia mayor en los receptores menores de 30 años, cuando la indicación es por una insuficiencia hepática grave, con "Crossmatch" positivo, niveles bajos de inmunosupresor o una complicación biliar asociada^{19,22}. Actualmente es excepcional la pérdida del injerto secundaria a un episodio de RA^{14,20,21,23}.

	Incidencia de rechazo agudo	Protocolo inmunosupresor
Busuttil²⁴ (1987)	100%	CyA,Cort,OKT3
Klintmalm²⁵ (1989)	61%	CyA, Cort
Wiesner²⁶ (1998)	68%/76%	FK+Cort/CyA+Cort±AZA
Rolles²⁷ (1999)	66%/65%	FK/CyA
Neuhaus²⁸ (2002)	35%	CyA+Cort+Basiliximab
Levy²⁹ (2004)	26%/24%	CyA+cort/FK+cort±AZA

Tabla 2.2.2.2. Incidencia de rechazo agudo.

Cort: Corticoides. AZA: Azatioprina. CyA: Ciclosporina. FK: Tacrólimus. OKT3: Anticuerpos anti-CD3.

2.2.2.3. Cuadro clínico y diagnóstico

La clínica suele ser inespecífica, pudiendo presentarse como un cuadro asintomático, o un cuadro inespecífico con fiebre, malestar general, ascitis, dolor abdominal o cambios en la coloración y cantidad de la bilis. Los cambios analíticos son muy sensibles, aunque también inespecíficos, hallándose citolisis y colestasis sin alterarse de forma importante la síntesis hepática (albúmina o tiempo de protrombina). Puede aparecer leucocitosis y eosinofilia. Cabe destacar que dichas alteraciones pueden presentarse también en las complicaciones vasculares y biliares, en infecciones o en la lesión por preservación. En todas estas situaciones sería contraproducente un aumento de la inmunosupresión. El diagnóstico definitivo es histológico, realizándose

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

mediante biopsia hepática obtenida por una punción percutánea o transyugular^{1,22,30} (en caso de alteraciones graves de la coagulación). Se caracteriza por los hallazgos reflejados en la *tabla 2.2.2.3.1* y *figura 2.2.2.3*.

- | |
|--|
| 1. Inflamación portal de tipo mixto, de predominio mononuclear: linfocitos activados, neutrófilos y eosinófilos. |
| 2. Inflamación subendotelial de las venas portales, centrales o ambas. |
| 3. Alteración de los conductos biliares asociada a la presencia de linfocitos intraepiteliales. |

Tabla 2.2.2.3.1. Criterios diagnósticos de rechazo agudo celular²².

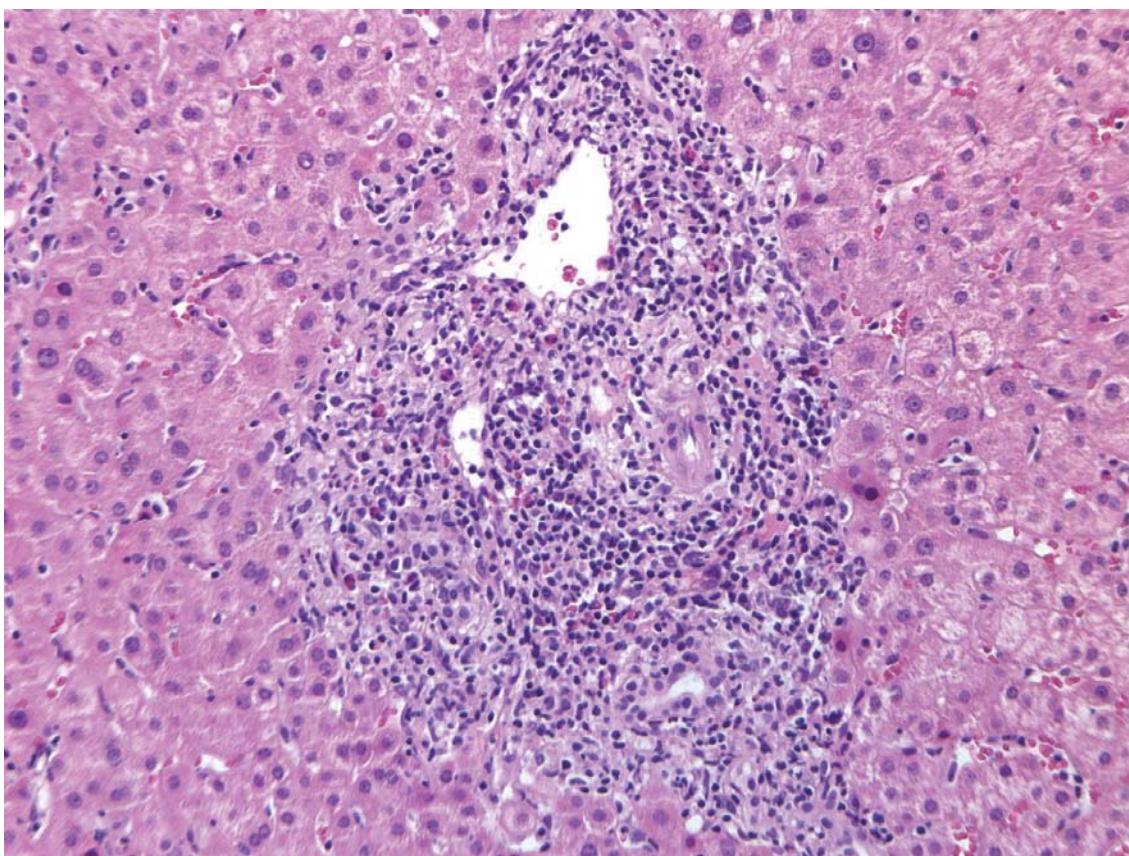


Figura 2.2.2.3. Hallazgos histológicos del rechazo agudo celular.

Es fundamental realizar el diagnóstico diferencial con las hepatitis víricas agudas, la mononucleosis infecciosa, la hepatitis por fármacos o alcohol, la hepatitis autoinmune y especialmente las complicaciones biliares. Una vez confirmado el diagnóstico, el grado se basa en criterios histopatológicos (*tabla 2.2.2.3.2*).

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

Grado	Hallazgos histológicos
Indeterminado	Inflamación portal que no cumple los criterios para el diagnóstico de rechazo.
Leve (Grado I)	Infiltrado en una minoría de las tríadas, leve y limitado a los tractos portales.
Moderado (Grado II)	Infiltrado de rechazo que se extiende a la mayoría o a todas las tríadas.
Severo (Grado III)	Similar al moderado, con expansión a las áreas periportales y/o inflamación perivenular moderada a severa asociada a necrosis de hepatocitos perivenulares o periportales.

Tabla 2.2.2.3.2. Clasificación del rechazo agudo según Banff³¹.

2.2.2.4. Tratamiento

La gravedad según criterios histológicos se ha correlacionado con la evolución del injerto tanto a corto como a largo plazo, siendo un índice útil para decidir la pauta de tratamiento. Sin embargo, en diversos estudios se ha hallado una correlación entre los niveles elevados de bilirrubina y la severidad del rechazo. Se ha demostrado el papel de la hiperbilirrubinemia como factor pronóstico de una respuesta desfavorable al tratamiento de los episodios de rechazo y una mayor mortalidad. Al comparar la hiperbilirrubinemia y el estadio según la clasificación de Banff, se ha observado una mayor correlación de la primera con el pronóstico^{32,33}. Generalmente los episodios leves se tratan mediante un aumento de la dosis del tratamiento inmunosupresor habitual. Por el contrario, los episodios moderados o graves se tratan mediante el uso de esteroides. Se suele considerar que hay respuesta al tratamiento ante la mejoría bioquímica, sin precisar un nuevo análisis histológico. Clásicamente los

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

esteroides se han administrado en dosis aisladas (bolus) (generalmente de 1 a 3, en dosis de 500 o 1000 mg/24h), aunque algunos grupos proponen una dosis única de 1000 mg seguido de un descenso durante 6 días de 200 a 20 mg/d³⁴. Con este tratamiento se suelen revertir el 80% de los casos. La administración de corticoides en el tratamiento de un episodio de rechazo agudo, dada su corta duración, permite una retirada del mismo sin precisar una pauta descendente. En aquellos casos en los que tras el tratamiento con corticoides no se produzca una mejoría de la disfunción hepática atribuible al rechazo agudo, se considera que existe una falta de respuesta, considerándose un rechazo corticorresistente. En ese caso, se opta por una segunda línea de tratamiento, que puede consistir en la administración de globulinas antilinfocitarias, de anticuerpos monoclonales o una conversión precoz de un anticalcineurínico a otro. En los casos de un segundo episodio de rechazo sensible a los corticoides, puede administrarse de nuevo el tratamiento con "bolus", mientras que si el episodio previo fue corticorresistente, suele optarse por una segunda línea de tratamiento^{14,19,20,21,22,23,30}.

2.2.3. Rechazo crónico (ductopénico o vascular)

El rechazo crónico (RC) se define como un proceso de disfunción del injerto de tipo colestásico, caracterizado por una pérdida progresiva de los conductos biliares y una arteriopatía obliterativa que afecta a ramas de tamaño grande y mediano y que suele conducir a la pérdida del injerto^{6,19,20,35}.

2.2.3.1. Etiopatogenia

Se produce ante una expresión patológica de los HLA, un aumento del cociente CD8/CD4, una actividad citotóxica dirigida contra los HLA del donante en los linfocitos extraídos del hígado y un predominio de CD8 en el infiltrado inflamatorio portal. También se produce un aumento de las moléculas de adhesión, de las inmunoglobulinas y del complemento. Las células implicadas fundamentalmente son los linfocitos CD8, mediando una respuesta citotóxica,

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

aunque el aumento de células plasmáticas y el hallazgo de depósitos de inmunoglobulinas sugiere cierto papel de la inmunidad humoral^{19,35}.

2.2.3.2. Incidencia

Debido a la doble circulación hepática o a su baja inmunogenicidad, su incidencia en el TH oscila entre el 2-17%. Su aparición más frecuente es durante el primer año del trasplante^{19,23,35}. El grupo de O'Grady y cols comunicó que el rechazo crónico era más frecuente en caso de ausencia de emparejamiento de los antígenos del sistema HLA, pero estos resultados no han sido confirmados por más autores³⁶. Otros factores están relacionados con la inmunidad celular, humoral y otros son independientes de la respuesta inmune. En ese sentido, la infección por citomegalovirus (CMV), la cirrosis biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante primaria (CEP), el retrasplante por RC, el RA persistente, la nefrotoxicidad por inmunosupresores, las dislipemias, la HTA, el síndrome de isquemia-reperfusión, el tratamiento con IFN y la isquemia se han relacionado con una predisposición al desarrollo de un RC. Cabe destacar que el cuadro histológico de la CBP o la CEP también pueden conducir a un error diagnóstico. De todos modos, el factor que más se ha relacionado con el desarrollo de un RC es la existencia de un episodio previo de RC en los retrasplantes, probablemente por factores dependientes del propio receptor que se activan ante un nuevo injerto. La presencia de episodios tardíos de RA, múltiples o con mal cumplimiento terapéutico también se han relacionado. Las complicaciones isquémicas de la arteria hepática podrían predisponer también debido a una pérdida de los ductos biliares^{6,19,35}.

2.2.3.3. Cuadro clínico y diagnóstico

La clínica es de escaso valor, dado que se caracteriza por un síndrome colestásico progresivo desde la segunda semana o hasta meses tras el trasplante, difícil de diferenciar de otros síndromes. En el TH debe sospecharse ante un aumento de la GGT y de la FA con ictericia y prurito de instauración

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

insidiosa³⁵. El diagnóstico definitivo es histológico. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con las hepatitis virales, las complicaciones biliares, la sepsis, la toxicidad por fármacos, la CBP o la CEP. El diagnóstico mediante biopsia es más difícil que en el RA, requiriendo una gran correlación clínica (*figura 2.2.3.3*). Los criterios diagnósticos son los reflejados en la *tabla 2.2.3.3.1*.

- | |
|---|
| 1. Presencia de una lesión grave con pérdida de los conductos biliares pequeños (los menores de 60mm). |
| 2. Fibrosis. |
| 3. Vasculopatía obliterativa que afecta a las arterias grandes y de pequeño calibre (endarteritis obliterante). |

Tabla 2.2.3.3.1. Criterios diagnósticos de rechazo ductopénico³⁵.

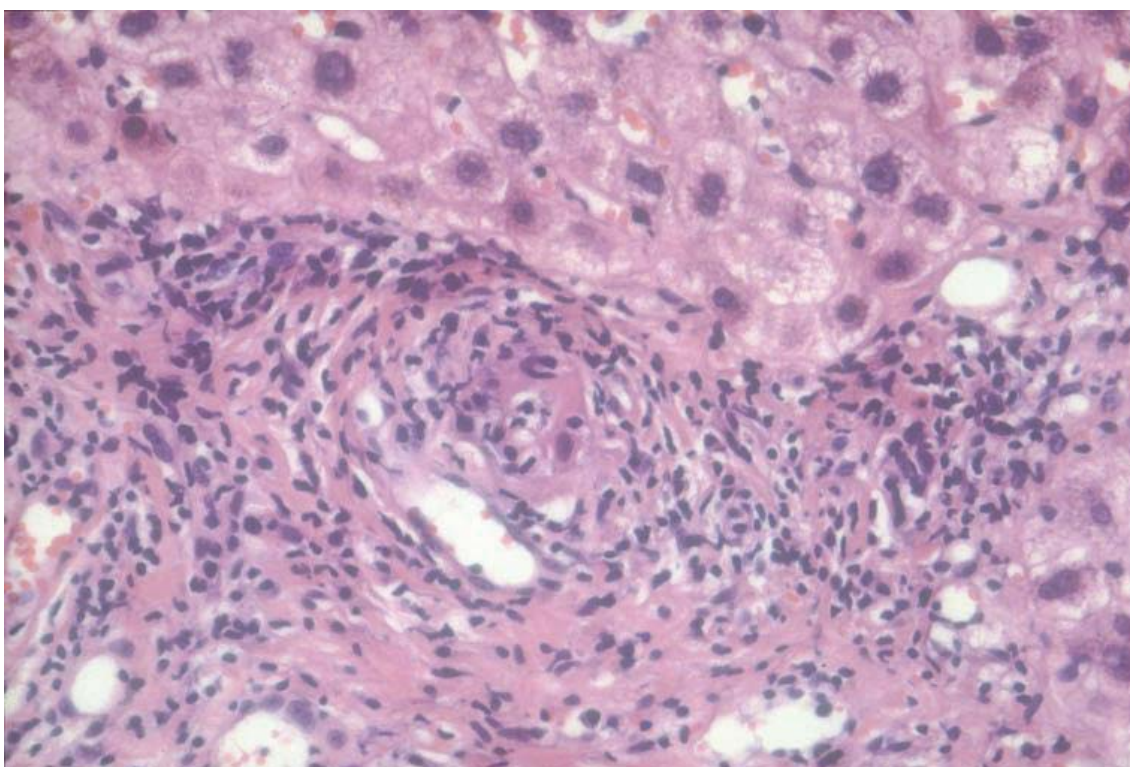


Figura 2.2.3.3. Hallazgos histológicos del rechazo ductopénico.

Estas lesiones producen colestasis perivenular y necrosis hepatocelular^{14,19,20}. Para su clasificación, también se siguen criterios histológicos (*tabla 2.2.3.3.2*).

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

Grado	Hallazgos histológicos
Incipiente	<p>Conductillos biliares: Lesión/atrofia en una mayoría de conductillos, pérdida de conductillos en menos del 50%.</p> <p>Vénulas hepáticas: Inflamación de íntima/luminal, necrosis/inflamación de zona 3 lítica, fibrosis perivenular de zona 3 leve.</p> <p>Ramas de la arteria hepática: Pérdida arteriolar en <25% de los tractos, inflamación y/o depósito focal de células espumosas en ramas arteriales perihiliares sin afectación luminal.</p>
Establecido	<p>Conductillos biliares: Pérdida $\geq 50\%$ con cambios degenerativos en los conductillos biliares restantes.</p> <p>Vénulas hepáticas: Fibrosis perivenular (en puentes) severa, obliteración focal.</p> <p>Ramas de la arteria hepática: Pérdida arteriolar en $>25\%$ de los tractos portales, proliferación de la fibroíntima o afectación luminal por células espumosas en ramas grandes de arterias perihiliares.</p>

Tabla 2.2.3.3.2. Clasificación del rechazo ductopénico según Banff³⁷.

2.3.3.4. Tratamiento

El tratamiento del rechazo ductopénico una vez establecido no siempre es efectivo, por ello es importante controlar los factores de riesgo. Es fundamental actuar activamente ante los casos de RA repetidos o ante una mala respuesta de un RA al tratamiento convencional (RA refractario) y detectar precozmente los casos de RC. Aunque existen casos de resolución

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

espontánea o de reversibilidad tras un cambio en el protocolo de inmunosupresión de forma precoz (generalmente mediante conversión a tacrólimus, asociando o no micofenolato), cuando se establece de forma irreversible, la evolución del injerto suele ser desfavorable. Los nuevos y potentes fármacos inmunosupresores han contribuido a disminuir su incidencia mediante el control del rechazo agudo, mientras que los inmunosupresores no nefrotóxicos como el micofenolato y la rapamicina también pueden resultar útiles como alternativas ante la toxicidad renal. Además, algunos fármacos antihipertensivos como los IECAs o los ARA-II también han demostrado un efecto antifibrótico que debe añadirse a su papel en el control de la hipertensión arterial como factor de riesgo^{19,35}. Se ha sugerido que en los pacientes con rechazo crónico y recidiva de la hepatitis C, la respuesta contra el rechazo puede verse limitada por la concomitancia de ambos procesos³⁸. En definitiva, la pauta realizada de forma más habitual en caso de rechazo crónico consiste en conversión a tacrólimus en caso de recibir ciclosporina, asociando en ocasiones micofenolato. La alternativa a dicha pauta ante una falta de respuesta o ante los casos de inmunosupresión inicial con tacrólimus, puede consistir en la conversión a sirolimus, aunque la eficacia del sirolimus en el tratamiento del rechazo ductopénico está escasamente descrita en la literatura³⁹. Los tratamientos descritos son eficaces en menos del 50% de los RC y por tanto, el retrasplante continua siendo una medida habitual en gran parte de los RC establecidos, debiendo indicarse ante una "ductopenia" de una gran parte de los espacios porta, la presencia de esclerosis portal variable y un síndrome colestásico progresivo. El retrasplante alcanza una supervivencia superior al 50% a 5 años, pero con una incidencia de RC en el nuevo injerto superior al 90%^{40,41,42}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.2. INMUNOSUPRESIÓN

Dada la amplia gama de fármacos inmunosupresores útiles en el TH, la tendencia actual es hacia la búsqueda de protocolos de inmunosupresión individualizados. Por el momento, no se ha hallado ningún fármaco ideal para todos los pacientes, por lo que parece razonable tratar de escoger el inmunosupresor específico para cada caso en el momento de recibir el órgano y para las diferentes situaciones a lo largo del tiempo post-TH (inducción, rechazo celular, mantenimiento a largo plazo, rechazo crónico, etc.). Los objetivos del tratamiento inmunosupresor son evitar el rechazo y minimizar los efectos secundarios (infecciones, tumores de novo, recidiva de la enfermedad viral de base, hipertensión, dislipemia, diabetes, etc.)¹⁴.

2.3.1. Historia de la inmunosupresión en el trasplante hepático

Durante la década de los 60, la inmunosupresión básica se fundamentaba en azatioprina y prednisona¹⁴, con la cual se conseguía la supervivencia de los injertos a costa de múltiples efectos secundarios debido a las dosis elevadas de corticoides necesarias. Sin embargo, la mortalidad debido a infecciones y/o a rechazos incontrolados era muy elevada. A finales de dicho periodo, se introdujeron las gammaglobulinas antilinfocitarias policlonales, obtenidas mediante la inmunización de animales como el caballo o el ratón, con linfocitos humanos.

La introducción de la ciclosporina (CyA) en la práctica clínica en 1978⁴³ cambió radicalmente el panorama del trasplante de órganos sólidos y por tanto el del TH, dada su especificidad en la prevención del rechazo y su menor alteración de la capacidad de defensa ante las infecciones. Junto a las mejoras en la técnica quirúrgica, en el manejo anestésico y en la selección de los pacientes, fue una de las piezas claves para la mejoría en las tasas de supervivencia al año, desde el 25-30% en las primeras épocas, al 75-80% que

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

se alcanzó en la década de los 80. La introducción de la CyA permitió estandarizar el TH como tratamiento en las hepatopatías terminales.

En 1984 se descubrió el tacrólimus (FK 506)⁴⁴, con propiedades similares a la CyA aunque con mayor potencia. A partir del año 1989, Starzl y cols. lo introdujeron inicialmente como alternativa a la CyA en los rechazos refractarios o crónicos y posteriormente como inmunosupresión primaria. Durante la década de los 90, se introdujo el mofetil micofenolato (MMF) como alternativa a la azatioprina, los anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados contra los receptores de la IL-2 y la rapamicina. Otros inmunosupresores como la mizoribina, la deoxispergualina, el brequinar o la leflunomida están aún en fase de investigación^{14,20,45,46,47,48,49} (*tabla 2.3.1.1*).

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

Año	Investigador	Inmunosupresor
1951	Birmingham y Medawar	Esteroides
1959	Schwartz y Dameshek	Azatioprina
1967	Starzl	Anticuerpos policlonales antilinfocitarios
1972 1978	Borel Calne (uso clínico)	Ciclosporina
1979	Kölher y Milstein	Anticuerpos monoclonales antiCD3 (OKT3)
1984 1989	Kino y Hatanaka Starzl (uso clínico)	FK506 (Tacrólimus)
1988	Winter	Anticuerpos monoclonales quiméricos (basiliximab, daclizumab)
1995	Sollinger	Micofenolato mofetil (MMF)
1999	Groth	Rapamicina
En estudio	Chong, Okubo, Iwasawa y Cramer	Brequinar sódico (en estudio) 15-Deoxispergualina (en estudio) Mizoribina (en estudio) Leflunomida (en estudio) Análogos de la PGE

Tabla 2.3.1.1. Historia de la inmunosupresión^{14,45}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

Los fármacos inmunosupresores que disponemos en la actualidad son cada vez más selectivos y potentes. Éstos pueden clasificarse según el mecanismo de acción (*tabla 2.3.1.2*)

Clasificación de los inmunosupresores
1. Inhibidores de la activación linfocitaria Esteroides Anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrólimus) Rapamicina 15-Deoxispergualina
2. Inhibidores de la proliferación celular Azatioprina Micofenolato mofetil Mizoribina Brequinar sódico Leflunomida Prostaglandina E
3. Anticuerpos antilinfocitarios Policlonales Monoclonales

Tabla 2.3.1.2. Clasificación de los fármacos inmunosupresores según el mecanismo de acción^{14,45,50}.

2.3.2. Anticalcineurínicos

Los anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrólimus) se unen a la calcineurina, inhibiendo la activación calcio-dependiente de la síntesis y liberación de IL-2, entre otras citoquinas, y produciendo una disminución de la respuesta del linfocito "T" a la IL-1. En la mayoría de protocolos actuales, constituyen la piedra angular de los regímenes terapéuticos de mantenimiento.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.3.2.1. Ciclosporina (CyA)

Es un polipéptido cíclico, obtenido a partir del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams. Es una sustancia neutra, muy lipofílica y por tanto insoluble en agua. El descubrimiento de la CyA y su posterior aplicación en clínica por parte de R. Calne en 1978 supuso una revolución en el campo de la inmunosupresión en el trasplante de órganos sólidos¹⁴.

2.3.2.1.1. *Mecanismo de acción*

Produce una inhibición reversible de la activación de los linfocitos "T" por medio de su unión a un receptor de membrana de éstos, penetrando en la célula, donde actúa como un profármaco, dado que se activa al unirse a su receptor intracelular, una inmunofilina denominada ciclofilina. El complejo CyA-ciclofilina entra en el núcleo, uniéndose a la calcineurina, alterando la transcripción del RNA mensajero codificado para la síntesis de citoquinas calcio-dependiente, inhibiendo así la producción de IL-2 y disminuyendo la respuesta a la IL-1. De este modo disminuye la proliferación de los linfocitos "T" activados por la IL-2 y suprime la proliferación de los linfocitos citotóxicos. La CyA detiene el ciclo celular entre la fase G₀ y G₁. Carece de efectos en la activación calcio-independiente de las células "T", como la desencadenada por la molécula CD28. También bloquea la producción del factor inhibitorio de migración de los macrófagos, del IFN y del factor de crecimiento de las células "B"^{6,45}.

2.3.2.1.2. *Farmacocinética*

La CyA se puede administrar vía oral o endovenosa. Cuando se administra por vía oral, su biodisponibilidad es muy baja (20-50%). Su absorción tiene lugar en el intestino delgado. La formulación inicial requería de la presencia de bilis, y por tanto su absorción se afectaba en procesos como la gastroenteritis aguda, la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

hepática y en el post-TH inmediato. En cambio, la formulación utilizada en la actualidad, introducida en nuestro país en 1995¹⁴, en forma de microemulsión y denominada CyA neoral, posee una biodisponibilidad un 15-30% mayor, con una absorción intestinal más regular, menos dependiente de la bilis o de los alimentos, y por tanto, con un perfil farmacocinético más predecible. Su desarrollo ha permitido el uso eficaz en el post-TH inmediato, incluso en pacientes con drenajes biliares, en situaciones de colestasis, pudiendo evitar el uso de la vía endovenosa. La CyA neoral presenta una mayor área bajo la curva que la convencional y la mayor biodisponibilidad se traduce en una reducción de la incidencia de rechazo sin aumentar la toxicidad. Su biodisponibilidad aumenta con el tiempo, lo cual explica la necesidad de disminuir progresivamente las dosis para mantener niveles. Su concentración máxima se alcanza a las 2 horas de la administración oral.

El 50-70% del fármaco viaja unido a los hematíes fundamentalmente, mientras el 30-50% restante constituye la fracción plasmática, de la cual el 85-90% se halla unido básicamente a lipoproteínas plasmáticas. La fracción libre es la que es activa farmacológicamente, por lo que ésta puede variar sin modificarse la concentración sanguínea total, por ejemplo si hay un cambio en el hematocrito o en la concentración de proteínas plasmáticas.

El 99% de la CyA se metaboliza en el hígado, a través del sistema del citocromo P-450, lo cual explica la influencia que pueden tener la insuficiencia hepática o la interacción con fármacos inhibidores del sistema enzimático microsomal (eritromicina, andrógenos, metilprednisolona, antagonistas del calcio) o estimuladores (rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamacepina, ácido valproico). Su vida media oscila entre 12 y 17 horas.

Su excreción se realiza fundamentalmente por la bilis, existiendo una circulación entero-hepática. Únicamente un 0,1% se excreta en forma metabólicamente activa vía renal, por lo que la insuficiencia renal no afecta de modo significativo a sus niveles^{45,50}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.3.2.1.3. *Efectos secundarios*^{45,50}

Desafortunadamente, la CyA presenta múltiples y relativamente frecuentes efectos secundarios adversos, entre los que destacan la toxicidad renal, neurológica, dérmica, hepática, la hipertensión arterial, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hiperpotasemia y acidosis metabólica hiperclorémica. La mayoría son reversibles, leves y dosis-dependientes. También se ha relacionado con el desarrollo de linfomas B extranodales. De todos ellos, los más frecuentes y relevantes son la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad.

a) Toxicidad renal: La CyA puede dar dos cuadros diferentes de nefrotoxicidad. El primero podría denominarse de insuficiencia renal aguda reversible y se caracteriza por un descenso del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal que producen un aumento de la creatinina y la urea. Estos fenómenos se deben a la alteración sobre el flujo sanguíneo renal debido a la vasoconstricción de la arteriola aferente y la disminución de la perfusión renal, siendo en general reversibles al disminuir la dosis. La insuficiencia renal inicial puede tener un origen multifactorial (politransfusión, hipotensión, otros medicamentos nefrotóxicos, etc.), ocurriendo en general con ciclosporinemias normales o bajas. Por otro lado, el cuadro de toxicidad crónica se caracteriza por una fibrosis intersticial y la aparición de esclerosis vascular, no siendo reversible a pesar de descender la dosis y en algún caso progresando a una insuficiencia renal terminal y diálisis. En ocasiones se asocia a acidosis e hiperpotasemia. La nefrotoxicidad crónica suele ocurrir en pacientes hipertensos, con insuficiencia renal previa o el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos.

b) Toxicidad neurológica: La elevada afinidad lipídica de la CyA explica este efecto colateral. Aproximadamente el 1-2% de los pacientes pueden presentar convulsiones tónico-clónicas, aún sin antecedentes previos de convulsiones. El riesgo aumenta si se asocia hipomagnesemia, hipocolesterolemia o en

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

presencia de algunos fármacos como el imipenem o el tratamiento concomitante con esteroides, debido al fenómeno de sinergia. Los temblores, las parestesias y las cefaleas aparecen en un 15-25% de los casos.

c) Toxicidad dérmica: Destacan la hipertrichosis (10-50%) y la hipertrofia gingival (10-20%). La hiperplasia gingival puede empeorar con el uso de antagonistas de calcio o de fenitoína. En algunos casos las medidas higiénicas son suficientes, mientras que en otros es necesario el uso de azitromicina e incluso una gingivectomía o el cambio de inmunosupresor²².

d) Hipertensión arterial (HTA): La CyA aumenta la producción de tromboxano A₂ y disminuye la síntesis de prostaciclina, creando un desequilibrio entre vasoconstricción y vasodilatación. En más del 50% de pacientes se desarrolla HTA a largo plazo. Ésta suele tener un origen multifactorial sumándose a la toxicidad directa por el fármaco la administración de esteroides y el exceso de peso que es frecuente en estos pacientes. Se relaciona directamente con la toxicidad renal y suele responder a las medidas generales (dieta hiposódica y descenso de peso). El tratamiento de elección son los bloqueantes de calcio (siendo también recomendados los IECAs). Los diuréticos no están recomendados, dado que empeoran la hiperuricemia y dislipemia asociadas a la CyA y pueden agravar la insuficiencia renal.

e) Toxicidad hepática: Es una complicación infrecuente (4-7%) y generalmente autolimitada. Se caracteriza por colestasis relacionada con niveles elevados del fármaco, mejorando al disminuir su dosis. Se ha observado una posible relación con un aumento de la litogenicidad de la bilis.

f) Alteraciones hematológicas: La CyA puede producir síndrome hemolítico-urémico en un 0,8-14% de casos^{51,52}, caracterizado por una anemia microangiopática, trombopenia e insuficiencia renal, posiblemente relacionados con la mayor agregabilidad plaquetaria y el aumento del tromboxano A₂. No produce toxicidad medular.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

g) Alteraciones metabólicas y endocrinas: En este apartado se incluye la hipercolesterolemia (37,6%⁵³), la hiperglicemia (5-10%), la hiperprolactinemia, hipertestosteronismos, ginecomastia y disminución de la espermatogénesis (0,01-0,1%)⁵⁴.

h) Tumores "de novo": Se ha descrito una posible asociación entre el tratamiento con CyA y el desarrollo de trastornos linfoproliferativos (0,3% de casos)⁵⁴, con una mayor afectación extranodal y del sistema nervioso central^{45,50}.

2.3.2.1.4. Monitorización de la ciclosporina

La monitorización farmacoterapéutica es esencial para aquellos fármacos con un margen terapéutico estrecho (intervalo estrecho entre la eficacia y la toxicidad) o con una escasa correlación entre la dosis administrada y su concentración plasmática. El objetivo de la misma es aplicar los parámetros farmacocinéticos para definir una estrategia que permita que la posología se guíe por las determinaciones de la concentración plasmática del fármaco. La monitorización pretende conseguir unas concentraciones dentro el intervalo definido entre la concentración tóxica y la eficaz⁵⁵. La Ciclosporina en microemulsión (Sandimmun Neoral®) presenta unas propiedades farmacocinéticas más predecibles respecto a la ciclosporina clásica, pero a pesar de ello, presenta un bajo margen terapéutico, por lo cual requiere una monitorización individualizada de su concentración plasmática⁵⁶.

a) Monitorización C_0 .

La monitorización de la CyA se realiza habitualmente utilizando muestras extraídas en el denominado nivel valle, que corresponde al momento antes de administrar la siguiente dosis (C_{min}). Al analizar las concentraciones de los pacientes que presentaban toxicidad y la concentración mínima eficaz para

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

establecer el intervalo terapéutico tomando muestras siempre en el mismo momento, se denominó a ésta C_0 . Se estableció un nivel valle de 250 ng/ml como límite superior del supuesto intervalo terapéutico, estableciéndose como límite inferior la cifra de 100 ng/ml. Utilizando la monitorización según la C_0 , pronto se observó que no existía una correlación clara con la ausencia de rechazo o la toxicidad, debido a que la C_0 no parece reflejar la biodisponibilidad del fármaco. A pesar de ello, la determinación basal (C_0), continua siendo la estrategia rutinaria en muchos grupos^{56,55}. Diversos trabajos han mostrado convincentemente que mientras la exposición a la CyA determina la eficacia de la inmunosupresión y la toxicidad, dicha exposición no se correlaciona estrechamente con la C_0 ^{56,57}.

b) Monitorización del área bajo la curva concentración-tiempo (AUC)

Diversos estudios han demostrado que el AUC es el indicador más sensible y preciso de la exposición de la CyA, por lo que tiene una gran correlación con la eficacia y la toxicidad de la misma^{55,56,58}. La variabilidad interindividual e intraindividual en la biodisponibilidad de la CyA tiene lugar mayoritariamente durante la fase de absorción, que tiene lugar hasta las 4 horas de la administración del fármaco. El área bajo la curva (AUC) entre las primeras 4 horas, que refleja la biodisponibilidad del fármaco, es un predictor muy sensible de rechazo agudo, pero es poco práctico su uso clínico, dado que requiere múltiples extracciones tras la administración del fármaco⁵⁷. Debido a la poca viabilidad práctica de la determinación del AUC, se realizaron modelos de muestreo disperso para hallar los puntos que permitieran estimar el AUC total con alta precisión y por tanto predecir la ausencia de rechazo agudo. Se halló que la determinación a las 2 horas de la administración de la CyA resultó altamente predictivo de la fase de absorción del AUC y presentaba correlación con la ausencia de rechazo^{55,59}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

c) Monitorización C_2 .

El efecto farmacodinámico máximo se produce cuando la concentración de la CyA alcanza su mayor pico, cosa que sucede entre 1,5 y 2,5 horas tras la administración de la dosis. Dicho efecto inmunosupresor máximo (C_{max}) de la CyA tiene lugar durante el periodo de absorción. La determinación de la concentración de la CyA a las 2h de la administración se denominó C_2 , que ha demostrado ser el marcador que más se correlaciona con la AUC y con la C_{max} ^{57,60}. El uso clínico de la determinación de los niveles de CyA a las 2h post-dosis (monitorización según C_2), es el resultado de estudios que han demostrado su interés práctico, con una clara superioridad respecto a la C_0 ⁵⁸. Los niveles de C_2 identifican más fielmente a los pacientes infra o hipertratados, que no se puede discernir mediante la C_0 . La monitorización según los niveles de C_2 ha demostrado su utilidad para reducir la incidencia de rechazo, la severidad de los episodios de rechazo y una reducción de la nefrotoxicidad, la diabetes, la hipertensión y las alteraciones del metabolismo lipídico secundarios al tratamiento con ciclosporina neoral tanto en el post-TH inmediato como en la fase de mantenimiento^{55,61,62}. Al comparar la monitorización según los niveles de C_2 respecto a la utilización de niveles de C_0 , se ha observado una reducción del 25% de episodios de rechazo agudo, lo cual supone una ventaja muy considerable⁵⁶.

El ajuste de la nueva dosis en función de los niveles se realiza según la siguiente fórmula:

$$\text{Nueva dosis diaria} = \text{Dosis actual} \times C_2 \text{ deseada} / C_2 \text{ actual}$$

Los diferentes estudios han tratado de definir los niveles deseables de C_2 , estableciéndolos en función de su correlación con los episodios de rechazo agudo y la toxicidad. Según la evidencia actual, se recomienda tratar de alcanzar niveles entre 800-1200 ng/ml entre los días 3 y 5 post-TH y mantener estos niveles hasta el sexto mes. Entre los 6-12 meses, se recomiendan niveles

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

máximos de 800 ng/ml. A largo plazo (por encima de los 12 meses) se pretenden niveles máximos de 600 ng/ml. La monitorización según los niveles de C₂ requiere una infraestructura que asegure la extracción de la muestra en el momento preciso^{29,56,63}.

2.3.2.2. Tacrólimus (FK 506)

También denominado como FK 506, es un macrólido aislado del *Streptomyces tsubaensis*, de naturaleza liposoluble, con un mecanismo de acción similar al de la CyA, a pesar de su distinta estructura química y con una potencia de 50 a 100 veces superior. El primer paciente que recibió tacrólimus lo hizo en la Universidad de Pittsburgh, bajo la decisión y dirección del Prof. Thomas Starzl. Inicialmente se administró junto a CyA como tratamiento de rescate⁶⁴.

2.3.2.2.1. *Mecanismo de acción*

De forma similar a la CyA, actúa como un profármaco, activándose tras unirse a su receptor intracelular, una inmunofilina denominada fugifilina o "FK 506 binding protein-12" (FKBP12). El complejo tacrólimus-fugifilina se une a la calcineurina, inhibiendo la síntesis y liberación calcio dependiente de IL-2 y la expresión del receptor de IL-2. Tal como sucedía con la CyA, el complejo fugifilina-tacrólimus no posee efecto en la activación calcio-independiente de las células "T", como la desencadenada por la molécula CD28. A diferencia de la CyA, el FK 506 posee la propiedad adicional de interferir en la expresión de los receptores de IL-4 de los linfocitos "B", de inhibir la síntesis de IL-5 (factor de diferenciación de los linfocitos "B"), de reducir la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales y bloquear la respuesta de los leucocitos a la IL-8. Al igual que la CyA, el FK 506 detiene el ciclo celular entre la fase G₀ y G₁^{20,45,50}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.3.2.2.2. *Farmacocinética*

El tacrólimus puede administrarse vía oral o endovenosa. La absorción se produce en duodeno y yeyuno, sin depender de la producción biliar, por lo que tal como sucede con la ciclosporina en microemulsión, también es posible su administración en el post-TH inmediato. Su concentración máxima se obtiene entre 1,5 y 2 horas de su administración por vía oral. Su biodisponibilidad es baja (20-25%) y su vida media oscila entre 8,5-17 horas. El 80% del fármaco viaja unido a los hematíes y el 98,9% de su fracción plasmática se une estrechamente a las proteínas plasmáticas, especialmente la albúmina, por lo que no es dializable. La fracción libre es la activa, por lo que el hematocrito o las variaciones en las proteínas pueden modificarla sustancialmente. Se distribuye ampliamente por todo el organismo. Su metabolismo es fundamentalmente hepático, a través del citocromo P-450, eliminándose por la bilis. Por ese motivo, la insuficiencia hepática produce un aumento en sus niveles plasmáticos, de su vida media y disminuye su aclaramiento. Por ello es necesario monitorizar estrechamente sus niveles en esa situación. Menos del 1% se elimina de forma activa por vía renal o fecal, por lo que no precisa modificar su dosis en caso de insuficiencia renal (a no ser que el fallo renal se atribuya al fármaco). De forma análoga a la CyA, aquellos fármacos que utilicen la vía del citocromo P-450 interaccionan con el FK 506^{45,50}.

Dado que su toxicidad, tal como sucede con la CyA, está relacionada con su mecanismo de acción, junto a su estrecha ventana terapéutica, obliga a la monitorización sistemática de sus niveles para optimizar su uso como inmunosupresor.

2.3.2.2.3. *Efectos secundarios*

Como anticalcineurínico, su toxicidad es similar a la de la CyA. Sus efectos secundarios más relevantes están en relación a la toxicidad renal, neurológica y la hiperglicemia. La clínica, evolución e incidencia de la

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

nefropatía, la neurotoxicidad, hiperpotasemia, síndrome hemolítico-urémico y enfermedad linfoproliferativa es similar a la producida por la CyA. Del 3 al 10% de los pacientes tratados presenta formas graves de neurotoxicidad, en forma de mutismo aquinético, afasia de expresión, convulsiones, confusión, psicosis, encefalopatía, ceguera cortical o coma. Las formas leves (temblores, cefalea, trastornos del sueño, mareos o disestesias) se observan en un 20% de los casos. La neurotoxicidad también suele ser reversible al disminuir las dosis o retirar el fármaco. Del mismo modo que con la CyA, se han implicado en su etiopatogenia la hipomagnesemia, la HTA, la hipocolesterolemia y las altas dosis de metilprednisona. La hipertensión, la hipercolesterolemia, la hiperuricemia, el hirsutismo, la hiperplasia gingival y la ginecomastia son menos frecuentes que con CyA. El FK 506 es más diabético que la CyA, debido a que produce resistencia insulínica e inhibición de la liberación de insulina. Estos efectos secundarios eran más frecuentes en los inicios de su uso, dado que se administraba por vía intravenosa, a dosis mayores y en "bolus"^{20,21,45,50}.

2.3.2.3. Ciclosporina "versus" tacrólimus en trasplante hepático

En la actualidad, los anticalcineurínicos son la base del tratamiento inmunosupresor tras el TH. Por este motivo, se han realizado diversos estudios para comparar tacrólimus y ciclosporina con la finalidad de decidir el fármaco de elección en base a su eficacia y su seguridad. La mayoría de estudios comparaban el FK 506 con la CyA en su formulación clásica, por lo que sus conclusiones no podían extrapolarse a la CyA en microemulsión, dadas sus diferencias en cuanto a la biodisponibilidad, monitorización y eficacia^{14,45}. Otros estudios que compararon FK 506 y CyA en microemulsión concluyeron que FK 506 debiera ser el fármaco de elección^{21,65,66}, aunque cabe destacar que la monitorización se llevó a cabo según los niveles de C₀.

En términos globales, parece ser que el FK 506 es más potente pero algo más tóxico que la CyA, por lo que en la actualidad no disponemos de datos objetivos para decidir cual de ellos debiera ser el anticalcineurínico de elección,

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

si es que uno de ellos lo fuera para todos los pacientes. Diversos estudios como el LIS2T que comparan el uso de FK 506 vs CyA en microemulsión monitorizándola según C_2 , muestran que ambos fármacos son similares en cuanto a eficacia inmunosupresora y efectos secundarios, excepto por una mayor incidencia de diabetes y diarreas en el tacrólimus^{29,67}. Un reciente meta-análisis que incluye 16 ensayos clínicos que comparan ambos fármacos, también concluye que el tacrólimus es superior a la ciclosporina en cuanto a su capacidad de prevenir el rechazo agudo y mejorar la supervivencia de los pacientes y los injertos, aunque aumenta la diabetes post-TH^{68,69}.

2.3.3. Azatioprina (AZA)

También denominada 6-(1-metil-4-nitro-imidazol-5-tio) purina, es un análogo de la 6-mercaptopurina. Fue primordial en los protocolos iniciales de inmunosupresión en TH, clásicamente siendo utilizada en la denominada triple terapia (CyA + Esteroides + AZA)^{7,50}.

2.3.3.1. Mecanismo de acción

En el ser humano se transforma en la 6-mercaptopurina, que es el metabolito activo. Su acción como antimetabolito se fundamenta en la inhibición de la síntesis de purinas y la división celular, por lo que no afectará únicamente a los linfocitos, sino que afectará a todas las células del organismo que se dividan con rapidez. Actúa específicamente en la fase "S" del ciclo de división celular, inhibiendo la síntesis de ADN y en menor medida la de ARN y proteínas. De ese modo inhibe la proliferación de los linfocitos "T" y "B", suprimiendo también la actividad "NK" y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Además posee un efecto antiinflamatorio. Su inicio de acción es lento, por lo que no está indicada en el rechazo celular agudo, siendo sin embargo útil en el tratamiento de mantenimiento en combinación con CyA y esteroides^{45,50}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.3.3.2. Farmacocinética

Su absorción vía oral es buena, presentando una corta vida media (0,5-2 horas). El 30% va unida a proteínas plasmáticas, aunque puede dializarse libremente. Mediante metabolismo hepático, por la vía de la xantino-oxidasa, se transforma en 6-mercaptopurina, eliminándose el 2-10% de la dosis de forma activa vía urinaria, por lo que deben reducirse sus dosis en caso de insuficiencia renal. Ni el fármaco ni su metabolito se acumulan en los tejidos ni atraviesan la barrera hematoencefálica. No debe administrarse junto al alopurinol, dado que éste inhibe la xantino-oxidasa (vía metabólica de la AZA), potenciando su toxicidad. Atraviesa la placenta y se elimina por la leche materna, por lo que se desaconseja en la gestación y en la lactancia, además de por su efecto mutagénico. Se controla su uso según el recuento de leucocitos y plaquetas.

2.3.2.3. Efectos secundarios

La toxicidad del fármaco se debe a su inhibición de la proliferación celular y consiste fundamentalmente en trastornos digestivos (nauseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas) y mielotoxicidad. En general se manifiesta como leucopenia, que suele aparecer en la mayoría de pacientes, siendo relevante en sólo un 2-3%. Menos frecuentemente hallamos plaquetopenia, anemia o incluso aplasia medular. Ambos tipos de toxicidad mejoran e incluso desaparecen habitualmente tras disminuir la dosis, siendo excepcional la necesidad de suspensión del tratamiento. Otro tipo de efectos secundarios son el "rash" cutáneo, la fiebre, las artralgias, la pancreatitis o la hepatotoxicidad. Esta última se caracteriza por un cuadro colestásico que en las fases más avanzadas puede llegar a producir una enfermedad veno-oclusiva por lesión del endotelio de las venas centrolobulillares. A largo plazo, se ha relacionado con infecciones oportunistas y el desarrollo de neoplasias^{45,50}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.3.4. Mofetil Micofenolato (MMF)

También denominado RS-61443, es un éster del fármaco activo, el ácido micofenólico, un inhibidor de la síntesis "de novo" de las purinas obtenido a partir de la fermentación de varias especies de *penicillium*. En la actualidad es usado fundamentalmente como alternativa a la azatioprina asociado a anticalcineurínicos o como fármaco a añadir en caso de toxicidad a CyA o FK 506 dada la necesidad de disminuir la dosis de éstos^{14,50}.

2.3.4.1. Mecanismo de acción

En los linfocitos activados existe un aumento de la síntesis de las purinas, siendo su principal vía la "de novo", es decir, la mediada por la inosina monofosfato deshidrogenasa. El ácido micofenólico actúa como antimetabolito, inhibiendo de forma no competitiva y reversible el enzima inosina monofosfato deshidrogenasa necesaria para que las células "B" y "T" activadas puedan proliferar y actuar, debido a que se produce una depleción de los nucleótidos de guanina, por lo que el ciclo celular se detiene en la fase "S". Su actuación específica sobre los linfocitos "B" y "T" lo hace más selectivo que la azatioprina. El MMF también disminuye la capacidad de adherencia de los linfocitos activados al endotelio mediante la alteración de la expresión de la molécula de adhesión VLA-4, por lo que disminuye su capacidad de ataque y lesión. Además inhibe la proliferación fibroblástica del músculo liso arterial, lo que lo hace interesante como tratamiento en el rechazo tipo vascular y el crónico^{14,45,50}.

2.3.4.2. Farmacocinética

El ácido micofenólico presentaría una absorción irregular y escasa al ser administrado por vía oral, por lo que se sintetizó el MMF como derivado semisintético que es absorbido rápidamente. En el hígado, el MMF es hidrolizado, transformándose en ácido micofenólico libre, que es el componente activo. El 90% del fármaco circula unido a proteínas plasmáticas, por lo que su

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

pérdida durante la hemodiálisis no es valorable. La concentración activa del fármaco es la correspondiente a la fracción no unida a proteínas. Su metabolismo se lleva a cabo en el hígado, donde es conjugado con el ácido glucorónico, convirtiéndose en un metabolito inactivo que se excreta por la bilis, con una gran circulación entero-hepática, lo cual prolonga su vida media hasta unas 11 horas. El ácido micofenólico es metabólicamente estable, recuperándose el 90% de la dosis administrada intacta (como glucorónico del ácido micofenólico) en heces u orina. Tras la administración oral, existe un pico precoz a las 6 horas y un segundo pico tardío a las 8 horas debido a su gran circulación enterohepática^{45,50}.

2.3.4.3. Efectos secundarios

Debido a su mecanismo de acción, altera otros tipos de células en división, por lo que fundamentalmente destacan como efectos colaterales las alteraciones gastrointestinales y la toxicidad medular.

a) *Trastornos digestivos*: En un 30% de los pacientes, hallamos diarrea, náuseas, vómitos o dolor abdominal. Éstos suelen implicar la supresión del tratamiento sólo en un 5% de los casos.

b) *Mielotoxicidad*: es tan frecuente como con la Azatioprina, presentándose en la mayoría de casos, durante el primer mes de tratamiento. La anemia es excepcional, mientras que la leucopenia y la trombopenia se hallan en una 11% y 4% de casos respectivamente^{14,45}.

2.3.5. **Anticuerpos policlonales**

Las gammaglobulinas antilinfocíticas (ALG) son globulinas policlonales (IgG) obtenidas del suero de animales (caballo, conejo y cabra), a los que se inoculan linfocitos humanos (ALG) o timocitos (ATG) o linfoblastos, junto a un adyuvante que estimule la respuesta inmune. El suero obtenido posee una gran

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

actividad inmunosupresora, aunque con poca homogeneidad en cuanto a su pureza y diferente potencia de un lote a otro. De todos los anticuerpos generados, sólo el 2% son específicos contra el antígeno inmunizante. Se usan en la inducción y en el rechazo corticoresistente^{45,50}.

2.3.5.1. Mecanismo de acción

Es difícil de precisar, debido a la presencia de múltiples anticuerpos. Actúan en varios de los mecanismos que se precisan para el reconocimiento del antígeno y su posterior destrucción. Destruyen los linfocitos circulantes y los existentes en los órganos linfoides mediante opsonización, lisis y destrucción por el sistema reticuloendotelial, interaccionando la IgG del animal sensibilizado con el receptor "Fc" de los macrófagos.

2.3.5.2. Farmacocinética

Se administran por vía central, presentando como uno de los inconvenientes el precisar de altas dosis de corticoides para prevenir del desarrollo de reacciones anafilácticas al menos durante las 2-3 primeras dosis.

2.3.5.3. Efectos secundarios

Se debe a las proteínas heterólogas presentes en estos sueros y a la hiperinmunosupresión debido a su escasa especificidad. Lo más frecuente es la presencia de fiebre (15-20%), escalofríos (15-20%) y artralgias (1%), siendo raras las reacciones anafilácticas (hipotensión, dolor torácico, urticaria, púrpura, "distrés" respiratorio y edema pulmonar). Estos suelen ocurrir generalmente durante las primeras dosis. En alguna ocasión, puede detectarse leucopenia o trombopenia que obliguen a retirar el tratamiento debido a la reactividad con antígenos, también presentes en estas células sanguíneas. A largo plazo, se asocian a un aumento de infecciones oportunistas, especialmente por CMV, por

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

lo que suele asociarse a profilaxis contra éste; y a un aumento del riesgo de enfermedades linfoproliferativas^{45,50,70}.

2.3.6. Anticuerpos monoclonales

Son anticuerpos formados ante determinados antígenos presentes en las membranas celulares con una acción contra células específicas del sistema inmune. Presentan la ventaja respecto a los policlonales de precisar menores cantidades de anticuerpos dada su mayor afinidad y especificidad⁴⁵.

2.3.6.1. Anticuerpos anti CD3 (OKT3)

Se producen por medio de la inmunización de ratones con un antígeno específico y posteriormente linfocitos B esplénicos contra dicho antígeno se fusionan "in Vitro" con células de mieloma inmortalizadas, originando un hibridoma. Cada hibridoma deriva de una única célula, por lo que produce un único anticuerpo. Posteriormente se selecciona el hibridoma del anticuerpo deseado, obteniéndose anticuerpos idénticos en afinidad, especificidad e isotipo.

2.3.6.1.1. *Mecanismo de acción*

Éstos anticuerpos de origen murino actúan reconociendo el receptor CD3 presente en los linfocitos "T" maduros (necesario para su citotoxicidad), bloqueando así las funciones inmunológicas de la célula "T", implicadas en el rechazo del injerto. Por un lado, destruyen los linfocitos CD3+ por citolisis mediada por el complemento y opsonización por parte de las células del sistema reticuloendotelial. En una segunda fase, OKT3 produce un fenómeno de modulación antigénica, caracterizado por la eliminación de la molécula CD3 sin depleción de las células "T", pero haciéndolas no funcionales. Su acción es reversible.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.3.6.1.2. *Farmacocinética*

Se deben administrar por vía central. Suele precisarse premedicación con metilpredisolona y antihistamínicos y paracetamol durante los primeros días. El recuento de células CD3 circulantes ofrece una buena correlación con los niveles terapéuticos, dado que los niveles de OKT3 no tienen utilidad clínica. En ocasiones se desarrollan anticuerpos anti-OKT3 que bloquean la acción de éstos, los cuales obligan a aumentar la dosis para mantener la eficacia.

2.3.6.1.3. *Efectos secundarios*

a) Síndrome de liberación de citoquinas: Prácticamente en todos los pacientes se produce un cuadro pseudogripal conocido como "respuesta a la primera dosis" o "síndrome de liberación de citoquinas". Se caracteriza por una serie de síntomas tras la primera inyección entre los que destacan fiebre elevada (73%), escalofríos (57%), disnea (21%), dolor torácico (14%), cefalea, alteraciones digestivas e hipotensión. Suele ser menor en la segunda dosis y prácticamente inexistente en las posteriores. Esto se debe a que la unión entre OKT3 y CD3 origina la producción de TNF, IFN, IL-2, 3, 4, Y 6, atrayendo a polimorfonucleares y estimulándose la producción de leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos, etc. La destrucción de los linfocitos "T" producirá un aumento en la circulación de los metabolitos del ácido araquidónico, los cuales se implican en el desarrollo de dicho síndrome pseudogripal.

b) Efectos pulmonares y cardiovasculares: Puede producirse edema pulmonar, debido a un aumento de la permeabilidad capilar debido a los mediadores inflamatorios, trombosis arterial secundaria al aumento de protrombina tras la liberación de TNF. También podemos hallar HTA o hipotensión arterial.

c) Otros efectos: Meningitis aséptica, fallo renal, convulsiones, encefalopatía, psicosis, infecciones oportunistas (especialmente por CMV) y linfomas^{45,50}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.3.6.2. Anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados antirreceptor IL-2

Con el objetivo de ser utilizados en la profilaxis del rechazo, se han introducido recientemente los anticuerpos monoclonales humanizados elaborados mediante la combinación de la tecnología del hibridoma y las técnicas de ingeniería genética, obteniendo un producto con una inmunogenicidad reducida debido a tener un origen quimérico (humano-murino). Están compuestos por dominios variables murinos (región "Fab" de unión con el antígeno) y dominios constantes (región "Fc") de inmunoglobulina (IgG) humana. Se utilizan técnicas de DNA recombinante para transferir plásmidos que contienen segmentos de genes de IgG a células del mieloma de ratón, que posteriormente producen el anticuerpo modificado. La quimerización asegura la conservación de la unión de alta afinidad del anticuerpo monoclonal con el antígeno. Existen dos fármacos: el basiliximab (Simulect®, *Novartis*) es un anticuerpo monoclonal de tipo quimérico y el daclizumab (Zenapax®, *Hoffman-La Roche*), un anticuerpo monoclonal humanizado. El basiliximab presenta la ventaja respecto al daclizumab de precisar menos dosis, debido a que presenta una menor incidencia de desarrollo de anticuerpos anti-idiotipo contra el basiliximab que el daclizumab. Aunque el precio por dosis del daclizumab es algo menor, el precio del tratamiento completo es mayor que al usar basiliximab^{7,71,72}.

Existen diversos trabajos^{73,74,75,76}, que han demostrado los efectos beneficiosos de la asociación de anticuerpos monoclonales anti-IL-2 al tratamiento inmunosupresor en el trasplante de órganos sólidos, reduciendo la incidencia de rechazo agudo sin aumentar los efectos adversos. Se usan normalmente en combinación con CyA en microemulsión o tacrólimus, asociando generalmente esteroides y/o micofenolato, aunque probablemente su potencia y especificidad permitan evitar el tratamiento esteroideo^{71,77}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.3.6.2.1. Mecanismo de acción

El receptor de la IL-2 (IL-2R) está formado por tres proteínas asociadas no covalentes llamadas α , β , y γ (figura 2.3.6.2.1). Las cadenas α y β son las que se unen a la IL-2 y las β y γ traducen las señales al interior de la célula. Tras la estimulación antigénica se produce IL-2 y se expresa el receptor para IL-2, garantizando que solamente las células que han respondido al antígeno van a proliferar y montar una respuesta inmune. La presencia de niveles altos de cadena α en el suero es sinónimo de estimulación antigénica intensa, como ocurre en el rechazo agudo de órganos trasplantados. El daclizumab y el basiliximab son fármacos que actúan de forma específica contra la subunidad α del receptor de la IL-2^{70,71,72}.

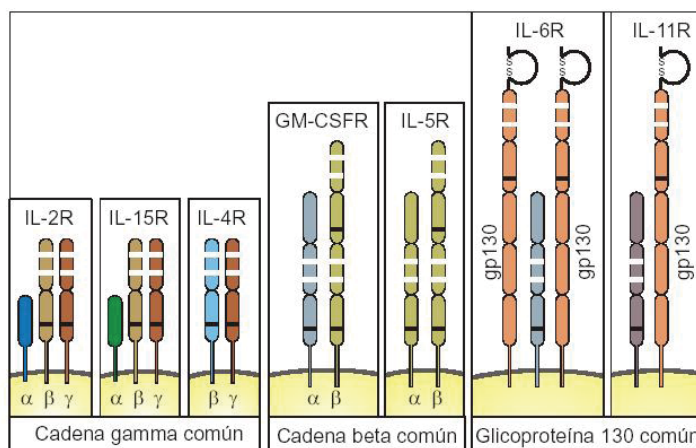


Figura 2.3.6.2.1. Receptor de la interleucina 2.

2.3.6.2.2. Farmacocinética

El basiliximab se administra vía endovenosa en dos dosis, la primera entre 4-6 horas post-reperfusión, y la segunda 4 días después. Se distribuye principalmente, aunque no de forma exclusiva, en el espacio vascular, del que desaparece lentamente (su semivida es de 7 días). La exposición del fármaco (AUC) es dosis dependiente.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

El daclizumab se administra dentro de las 24 horas previo al trasplante, en 5 dosis, con intervalos de 14 días, dado que su vida media es de 20 días.

2.3.6.2.3. Efectos secundarios

En ambos fármacos, se han descrito de forma muy excepcional casos de reacciones alérgicas y síntomas inespecíficos como fiebre, náuseas, vómitos, estreñimiento, cefalea, insomnio, temblores, edema de las extremidades y un posible aumento de la incidencia de infecciones^{71,72,78}.

2.3.7. Rapamicina

También denominada sirolimus, es un macrólido estructuralmente similar al FK 506 obtenido a partir del hongo *Streptomyces higroscopicus*^{14,45,50}. Se descubrió en muestras de tierra de Rapa Nui (Isla de Pascua), de donde recibió su nombre inicial. Se estudió inicialmente como antifúngico, pero en las investigaciones iniciales, se observó un potente efecto inmunosupresor "in Vitro"⁷⁹.

2.3.7.1. Mecanismo de acción

Se une a la misma inmunofilina que el tacrólimus (la FKBP12 o fugifilina), pero a pesar de que "in Vitro" compete con él, no sucede lo mismo "in Vivo". De todos modos, su acción es totalmente diferente, dado que no inhibe la calcineurina^{80,81}. En el citoplasma de la célula, el complejo sirolimus-fugifilina paraliza el proceso de transmisión de señales desde la membrana al núcleo. El resultado es una inhibición de la proliferación de los linfocitos "T" inducida por IL-2, pero sin afectar a la producción de IL-2, impidiendo el paso de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. A diferencia de los anticalcineurínicos, bloquea la expansión de células "T" mediada por estímulos independientes del calcio³⁰. Algunos datos sugieren que también inhibe de forma directa la proliferación de los linfocitos "B" independientemente de su acción sobre los Th. Su potencia

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

inmunosupresora es similar a la del tacrólimus. Tiene un efecto sinérgico con los anticalcineurínicos, con los que se pueden administrar para aumentar su potencia disminuyendo las dosis y por tanto la toxicidad. Dados sus efectos antiproliferativos, es útil en la arteriopatía del rechazo crónico. Además de bloquear la progresión del ciclo celular inducida por IL-2, facilita la apoptosis, actuando sinérgicamente con el bloqueo de la señal co-estimuladora en la reducción de linfocitos aloreactivos, lo cual también la diferencia de los anticalcineurínicos, que bloquean la apoptosis. Esto tiene relevancia porque se ha relacionado la apoptosis con el desarrollo de mecanismos de tolerancia a los aloinjertos^{14,45,50,79}.

Existen múltiples estudios que han demostrado su utilidad en el trasplante de órganos sólidos. Se ha comprobado que su uso permite disminuir la dosis de anticalcineurínicos con la consiguiente mejoría en la función renal, obteniendo una supervivencia de los injertos y los pacientes similar^{83,84,85}. Algunos estudios recomiendan asociarlo a CyA o tacrólimus⁸⁶, mientras que otros sostienen la posibilidad de su uso como monoterapia^{87,88,89}. Por otra parte, se ha demostrado su efecto antitumoral tanto "*in Vitro*" como en animales de experimentación^{90,91,92,93}. Existe alguna experiencia en humanos que ha sugerido incluso una menor incidencia de recurrencia del hepatocarcinoma al asociar sirolimus al protocolo inmunosupresor^{94,95}. En cualquier caso, parece ser que se necesitan estudios aleatorizados con un mayor número de pacientes para obtener unas conclusiones definitivas en relación al tema^{96,97}.

En nuestro país, está aprobada su indicación en el TH como uso compasivo ante la presencia de efectos secundarios a los anticalcineurínicos. La conversión de una pauta de inmunosupresión basada en inhibidores de la calcineurina a una basada en el uso de la rapamicina es eficaz para disminuir la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad secundarias a FK 506 o CyA sin que eso suponga una mayor tasa de rechazo^{86,96,98,99}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.3.7.2. Farmacocinética

Es una sustancia muy liposoluble, por lo que su absorción oral y biodisponibilidad son escasas (14%). Alcanza su concentración máxima en una hora. Se distribuye ampliamente en los elementos formes de la sangre. El 97% va unido a la albúmina en plasma. Se metaboliza por el sistema del citocromo P-450, por lo que hay que evitar la interacción con los fármacos que influyen en esta vía. La mayor parte se elimina por heces, perdiéndose únicamente un 2% por orina. Existe una correlación entre los niveles en sangre total y su eficacia⁷⁹.

2.3.7.3. Efectos secundarios

El principal efecto secundario es la hiperlipidemia, presente en aproximadamente el 44% de los casos^{100,101}, un porcentaje mayor que el observado con la CyA¹⁰². También es muy frecuente la presencia de trombopenia (78%) y leucopenia (63%), aunque ambas son reversibles en el 90% de los casos¹⁰³. No potencia la toxicidad renal, hepática ni vascular de la CyA en caso de asociarse ambos inmunosupresores^{14,45,50}. La inmunosupresión predispone a desarrollar infecciones y también puede asociarse a linfomas y otros tumores, particularmente cutáneos⁷⁹. Cabe destacar que existe un trabajo inicial que describe un mayor riesgo de trombosis arterial en los pacientes que recibieron rapamicina, aunque este hallazgo no se ha reproducido en otros estudios¹⁰⁴.

2.3.8. **Miscelánea**

Se trata de una serie de fármacos inmunosupresores en fase de estudio, cuya aplicabilidad en la clínica diaria está pendiente de demostrar.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.3.8.1. Mizoribina

Es un nucleótido imidazólico aislado del hongo *Eupenicillium brefeldianum*. Su mecanismo de acción es similar al del MMF, bloqueando la síntesis "de novo" de las purinas. A diferencia de la AZA y del mismo modo que el MMF, no es oncogénica y produce menos toxicidad hepática y hematológica que la AZA. Se han descrito casos de necrosis intestinal por vasculitis. Se elimina por vía renal, por lo que precisa una función conservada.

2.3.8.2. Brequinar sódico

Se trata de un fármaco sintético lipofílico, inicialmente diseñado con fines antitumorales. Inhibe potentemente la síntesis "de novo" de las pirimidinas. De ese modo, bloquea de forma reversible la proliferación de las células "T" y "B" sin influir sobre la liberación de citoquinas. Sus efectos secundarios están en relación a trastornos digestivos, dermatitis, mucositis y mielotoxicidad.

2.3.8.3. Leflunomida

Es un derivado del Isoxazole que se transforma en su forma activa (A77 1726) en el hígado y la mucosa intestinal. Inhibe la síntesis de las pirimidinas, pero siendo mucho menos mielotóxico que el brequinar sódico, tal como se ha comprobado en los pacientes a los que se les administra como tratamiento de la artritis reumatoide. En estudios en animales, se ha observado una potente acción inmunosupresora de forma sinérgica con la CyA. Podría jugar un papel en el rechazo vascular.

2.3.8.4. Análogos de la prostaglandina E

El misoprostol inhibe la proliferación de las células "T" y la producción de IL-2, pero su corta vida media y los requerimientos de altas dosis con los consecuentes efectos adversos (diarreas) limitan su uso.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.3.8.5. Deoxispergualina (Gusperimus)

Se produce mediante dehidroxilación de la espergualina, un producto aislado del *Bacillus lactosporus*. Se trata de una sustancia muy soluble en agua. No se conoce con detalle su mecanismo de acción, aunque se postula que aumenta la concentración intracelular de ornitina, frenando la maduración de la célula "T" precitotóxica y de la célula "B" a célula plasmática funcional. "In Vitro" parece disminuir la función de los macrófagos, la síntesis de IL-1, reduce la expresión de HLA II en los macrófagos esplénicos, la proliferación de los linfocitos "T" citotóxicos e inhibe la producción de anticuerpos. Produce como toxicidad más frecuente la medular y la gastrointestinal^{14,45,50}.

2.4. CORTICOIDES

Los corticosteroides son hormonas producidas en condiciones normales fisiológicamente en la corteza de la glándula suprarrenal. Pertenecen al grupo de hormonas esteroideas, que junto a los andrógenos (análogos de la testosterona), el estradiol y la aldosterona derivan del colesterol (*figura 2.4*). Todas las hormonas esteroideas poseen un mismo núcleo esteroide o ciclopentanoperhidrofenantreno intacto formado por cuatro anillos. Son liposolubles y atraviesan con facilidad la membrana de las células diana, por lo que la mayoría de receptores de los esteroides se hallan en el núcleo, mientras que otros se hallan en el citoplasma celular. Dentro de los corticosteroides hallamos tres subgrupos: los mineralocorticoides, los glucocorticoides (o simplemente corticoides) y los andrógenos. La función fisiológica fundamental de los mineralocorticoides es la regulación del equilibrio hidro-electrolítico, mientras que los glucocorticoides regulan principalmente el metabolismo de la glucosa^{105,106,107}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

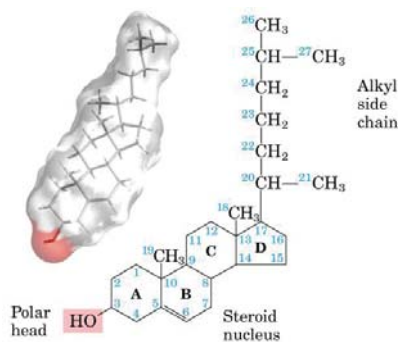


Figura 2.4. Estructura del anillo esteroideo.

2.4.1. Principales glucocorticoides

El principal glucocorticoide (GC) fisiológicamente secretado en la corteza adrenal es el cortisol. Una pequeña actividad, aunque significativa, la proporciona la corticosterona.

Cortisol o hidrocortisona: Es muy potente y produce el 95% de la actividad glucocorticoidea fisiológica.

Corticosterona: Proporciona aproximadamente el 4% de la actividad glucocorticoidea total, siendo mucho menos potente que el cortisol.

Cortisona: Es un GC sintético, casi tan potente como el cortisol.

Prednisona: También de origen sintético, es cuatro veces más potente que el cortisol.

Metilprednisona: GC sintético cinco veces más potente que el cortisol.

Dexametasona: GC sintético 30 veces más potente que el cortisol¹⁰⁸.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.4.2. Mecanismo de acción de los GC

Los GC no sólo poseen efectos sobre la glucosa, sino que presentan una serie de efectos adicionales de forma fisiológica sobre el metabolismo de los lípidos (de los cuales derivan estructuralmente), de las proteínas y el equilibrio hidrosalino. La mayoría de GC poseen cierta actividad mineralocorticoidea (MC) añadida, especialmente el cortisol. Por contra, los GC de síntesis (como la dexametasona) poseen una actividad MC prácticamente nula, con una altísima especificidad GC.

2.4.2.1. Efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono (HC)

a) Estimulación de la gluconeogénesis: Consiste en la capacidad de estimular la formación de HC a partir de las proteínas y otras sustancias en el hígado, aumentando la velocidad de la misma de 6 a 10 veces la basal. Esto se lleva a cabo por medio de la activación que producen los GC de la transcripción del ADN responsable de la síntesis de los enzimas necesarios para la conversión de aminoácidos en glucosa en el hepatocito, la movilización de los aminoácidos presentes en otros tejidos como el músculo y el aumento del glucógeno hepático.

b) Disminución de la utilización de glucosa: Los GC retrasan directamente la entrada de glucosa a las células del organismo mediante la inhibición de la oxidación del NADH, necesario para la glucólisis¹⁰⁸.

2.4.2.2. Efectos sobre el metabolismo de las proteínas

a) Reducción de las proteínas celulares: Los GC producen una reducción del depósito de proteínas en todo el organismo a excepción del hígado. Esto se debe a una disminución de la síntesis proteica y un aumento del catabolismo.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

Su inhibición de la síntesis de ARN responsable de la síntesis proteica es predominantemente en el músculo y el tejido linfóide.

b) Aumento de las proteínas hepáticas y plasmáticas: Aumentan tanto el transporte de aminoácidos al interior del hepatocito como la síntesis de proteínas hepáticas por medio de la estimulación de sus enzimas, lo cual produce tanto un aumento de las proteínas intrahepáticas como de las sintetizadas en el hígado, que son liberadas a la sangre.

c) Aumento de la conversión de aminoácidos en glucosa: Por medio de la citada estimulación de la neoglucogénesis¹⁰⁸.

2.4.2.3. Efectos sobre el metabolismo de los lípidos

a) Hiperlipidemia: Los GC promueven la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo, aumentando su nivel plasmático con la finalidad de obtener energía. También aumentan la oxidación de los ácidos grasos en las células. Asimismo promueven la resistencia a la insulina, causando una hiperinsulinemia de forma secundaria, con la consecuente reducción de la actividad de la lipoprotein lipasa, aumentando así los triglicéridos y la secreción del VLDL-C¹⁰².

b) Obesidad: A pesar de la movilización de los ácidos grasos, los GC producen un tipo peculiar de obesidad caracterizado por un depósito excesivo de grasa en el tórax y en las regiones craneales. Aunque el mecanismo no está claramente conocido, se cree que se debe a una alteración de la distribución producida por los GC mediante una estimulación del apetito excesiva, con un consecuente aumento de ingesta, con un desequilibrio en determinados tejidos entre la síntesis/oxidación-movilización de los ácidos grasos¹⁰⁸.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.4.2.4. Efectos durante el "estrés"

Cualquier situación de "estrés" produce un aumento de la corticotropina (ACTH) por parte de la hipófisis anterior. Este mecanismo permite que durante estas situaciones, se disponga de substratos energéticos de fácil disponibilidad.

2.4.2.5. Efectos sobre la inflamación

Los GC poseen un potente efecto antiinflamatorio que fisiológicamente permite que la respuesta inflamatoria generada ante el contacto con una agresión no sea desproporcionada, con consecuencias nocivas para el propio individuo.

a) Estabilización de las membranas lisosómicas: Los GC hacen que la ruptura de éstas sea más difícil, con lo cual los enzimas proteolíticos liberados por las células lesionadas para producir inflamación se liberan en menor cantidad.

b) Reducción de la permeabilidad capilar: Este hecho evita la trasudación de plasma a los tejidos.

c) Reducción de la migración y fagocitosis: Los GC inhiben la migración leucocitaria a la zona inflamada y la fagocitosis mediante la reducción de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.

d) Inhibición de los linfocitos: Los esteroides inhiben la producción de IL-1 por parte de los macrófagos y en consecuencia, la producción de IL-2^{6,108}. De ese modo, inhiben especialmente la proliferación de los linfocitos "T" y la producción de anticuerpos.

e) Reducción de la temperatura: La disminución de la IL-1, uno de los principales estimulantes del aumento de temperatura por medio del hipotálamo, disminuye la temperatura y a su vez la vasodilatación secundaria a ésta.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.4.2.6. Efectos sobre las células sanguíneas

Los GC reducen el número de eosinófilos y de linfocitos de una forma relativamente rápida. La atrofia del tejido linfoide implica una disminución de la inmunidad debido a la mencionada disminución de las células "T" y los anticuerpos. Por otro lado, producen un aumento de los eritrocitos de causa no clara¹⁰⁸.

2.4.2.7. Efectos mineralcorticoides

Los GC ejercen importantes efectos sobre la distribución y la excreción del agua corporal. El cortisol afecta la excreción renal de agua (disminuyendo la secreción de ADH), aumenta la tasa de filtración glomerular y la permeabilidad de la célula tubular, con lo que se incrementa el aclaramiento de agua libre. Obviamente desde el punto de vista fisiológico, el cortisol desarrolla acciones mineralcorticoides más manifiestas cuando su producción es elevada, con una reabsorción tubular de sodio y excreción de potasio excesivas en estas condiciones. Concentraciones elevadas de cortisol disminuyen la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción renal, contribuyendo al desarrollo de osteopenia. La afinidad de los esteroides por los receptores tipo II es paralela a su potencia antiinflamatoria, y la mayoría de los glucocorticoides de síntesis que ejercen este potente efecto tienen mayor afinidad por el receptor que el mismo cortisol¹⁰⁷.

2.4.2.8. Otros efectos

Los corticoides también producen otros efectos como una disminución del calcio óseo, efectos en el sistema nervioso central, (debidos a la aumento de la excitabilidad neuronal), cambios en el trofismo cutáneo, alteraciones sexuales y hipercoagulabilidad En el tracto digestivo los glucocorticoides inhiben

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

la síntesis de DNA y aumentan la secreción del estómago, por lo que pueden favorecer la formación de úlceras gastroduodenales.

2.4.3. Farmacocinética

Los corticoides pueden administrarse vía oral o endovenosa. Su absorción en el tracto digestivo es rápida y uniforme. El cortisol del plasma (75-80% del total) circula unido a una proteína fijadora del cortisol, una globulina denominada GBC o transcortina, con elevada afinidad y baja capacidad. A la albúmina (10-15%), con baja afinidad y alta capacidad. A otras proteínas y en forma libre (menos del 5%). El cortisol libre representa la fracción fisiológicamente activa, y con los cambios en la concentración de cortisol fijado, la fracción libre se mantiene constante. La GBC, sintetizada y metabolizada en el hígado, es una glucoproteína. En menor grado tiene capacidad para fijar corticosterona, progesterona, desoxicorticosterona (DOCA), prednisolona y algún otro corticosteroide de síntesis. En general, cuanto menor es la fijación, mayor es la distribución tisular y, por consiguiente, el riesgo de poder inducir efectos indeseables. La dexametasona no se fija. Presentan una vida media de 3 a 3,5 horas. Los esteroides se degradan fundamentalmente en el hígado, conjugándose formando glucorónidos y en menor grado sulfatos, transformándose en formas inactivas. El 25% se excreta por la bilis y posteriormente las heces, excretándose el 75% restante por la orina^{45,107,108}.

2.4.4. Efectos secundarios

El uso prolongado de corticoides produce una serie de efectos secundarios agudos y crónicos bien documentados:

2.4.4.1. Agudos

Estos efectos suelen tener poca relevancia clínica, dado que acostumbran a mejorar tras disminuir la dosis o retirarlos; y pueden ir desde las crisis

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

psicóticas, euforia, insomnio, depresión, pseudotumor cerebral, hiperglicemia, hiperlipidemia, retención salina o la HTA.

2.4.4.2. Crónicos

Constituyen el síndrome de Cushing iatrógeno y sus manifestaciones suelen aparecer progresivamente.

a) Alteraciones fenotípicas: La obesidad es un signo muy frecuente, habitualmente de localización centrípeta, abarcando el tronco, el abdomen, la cara y el cuello. La fascies de estos pacientes aparece redondeada ("en luna llena"), con las mejillas pronunciadas y rubicundas. El cuello aparece más ancho y corto debido a su engrosamiento por acumulación de grasa y a los depósitos de grasa en las regiones supraclaviculares y dorsocervical (cuello de búfalo). En general coexisten aumento de peso y de apetito, pero otras veces el peso se mantiene o disminuye al cursar con inapetencia. Es muy común que estos pacientes refieran debilidad muscular, atribuible generalmente a una miopatía esteroide proximal de extremidades superiores e inferiores, a veces con afectación adicional de los músculos glúteos. La piel aparece muy delgada por pérdida de tejido graso subcutáneo. Se observan estrías cutáneas de color rojo violáceo, localizadas sobre todo en la parte inferior del abdomen, en caderas, en mamas y en la cara interna superior de los brazos, en las axilas y en los muslos. Son frecuentes las equimosis y los hematomas, que aparecen con traumatismos mínimos. Las heridas suelen ser difíciles de cerrar y es característica su evolución tórpida, con lenta cicatrización. También es frecuente la presencia de acné e hirsutismo.

b) Hipertensión arterial: Es bastante habitual. Suele ser de intensidad moderada, cursando con renina baja y con presiones diastólicas superiores a 95-100 mmHg. Probablemente está relacionada con una expansión del volumen extracelular por retención de sodio.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

c) Trastornos psíquicos: Muchos pacientes presentan depresión, labilidad emocional, irritabilidad a veces acompañada de ansiedad, accesos de pánico e incluso cuadros paranoicos. No es raro el insomnio. Probablemente más del 50% de los pacientes presentan algún tipo de alteración psíquica.

d) Intolerancia a la glucosa: Es frecuente la hiperglucemia en ayunas y el hiperinsulinismo, desarrollando incluso en ocasiones diabetes "de novo" con aparición de clínica de polidipsia y poliuria.

e) Alteraciones del metabolismo del calcio: La osteoporosis es relativamente común, presentando incluso aplastamientos vertebrales, así como fracturas por traumatismos mínimos. Además de una absorción intestinal del calcio disminuida, se acompaña de hipercalciuria que facilita la formación de cálculos urinarios. En niños hay un retraso del crecimiento y de la maduración ósea.

f) Otras: También se han descrito casos de pancreatitis aguda, cataratas, glaucoma, disfonía, úlcera péptica (especialmente si se asocian a AINEs) y una mayor predisposición al desarrollo de infecciones oportunistas. También suelen hallarse alteraciones de la fertilidad^{1,45,50,107,109}.

2.4.5. Corticoides y trasplante hepático

Los corticoesteroides utilizados tras el TH son la prednisona, la prednisolona y la metil-prednisolona básicamente. A bajas dosis, inhiben la activación linfocitaria bloqueando la secreción del IL-1 por las células presentadoras de antígeno, por lo que disminuye la elaboración de IL-2. A altas dosis, poseen un efecto citotóxico directo sobre los linfocitos activados en fase de proliferación. Además tienen un potente efecto antiinflamatorio inespecífico. Un dato fundamental del tratamiento esteroideo en el TH es que de forma global, su acción es potente pero poco selectiva.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

Su indicación actual en el TH es como base de los tratamientos de inducción, como mantenimiento inicial en asociación con otros fármacos y como tratamiento estándar de los episodios de rechazo agudo celular^{1,45,50,110}.

Desde el inicio del TH, los corticoides han formado parte de la mayoría de protocolos de inmunosupresión, constituyendo la piedra angular antes del descubrimiento de los nuevos inmunosupresores. Inicialmente, se administraban de forma prolongada (generalmente un año) o incluso de forma indefinida^{111,112}. A partir de los estudios de Padbury (del grupo de Birmingham)^{3,113}, entre otros, se llegó a la conclusión que la mayoría de pacientes estaban inmunosuprimidos en exceso y que los esteroides podían retirarse a los 3 meses del trasplante. Por tanto, desde la década de los 90, muchos grupos retiran el tratamiento esteroideo entre los 3 y 6 meses post-TH. Esta retirada no se acompaña de un aumento en la incidencia de rechazo^{110,111,114,115}, pero sí de una importante reducción en los ampliamente conocidos efectos secundarios de los corticoides¹¹⁶.

El siguiente paso consistía en tratar de retirar completamente los corticosteroides en las pautas de inmunosupresión en TH, debido a sus efectos colaterales y que probablemente no son tan necesarios como se creía en los inicios de la inmunosupresión. Algunos autores defienden que los corticoides podrían interferir en el camino hacia la tolerancia al órgano, ya que su elevada potencia inmunosupresora probablemente influya negativamente en el microquimerismo necesario para el desarrollo del fenómeno de tolerancia^{18,117}.

Algunos de los estudios controlados y a doble ciego han tratado de comparar las pautas habituales de retirada de esteroides entre los 3-6 meses con una rápida retirada precoz (como los llevados a cabo por Pageaux¹¹⁹, Washburn¹¹², Liu⁷⁷ o Moench¹²⁰), hallando resultados contradictorios en cuanto a la incidencia de rechazo.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

En ese sentido, se han realizado varios estudios con la finalidad de analizar la posibilidad de llevar a término su retirada. Cabe mencionar que la mayoría de estos estudios no son aleatorizados o están basados en diferentes pautas inmunosupresoras (ciclosporina o tacrólimus, asociando según el estudio anticuerpos monoclonales o inhibidores de la proliferación celular)^{121,122,123,124,125}.

Por otro lado, se han realizado diversos estudios prospectivos aleatorizados evitando completamente los esteroides, como los llevados a término por los grupos de Tisone¹²¹, Eason¹²⁴, Pelletier¹²², Boillot¹²³ o Margarit¹²⁵. Estos ensayos adoptan diferentes pautas de inmunosupresión, pero con el denominador común de la ausencia total de tratamiento esteroideo en uno de los grupos y el hallazgo de una incidencia de rechazo similar en ambos grupos.

En definitiva, los datos extraídos de los estudios realizados hasta el momento, sugieren que el uso de un protocolo de inmunosupresión sin esteroides podría ser seguro, pero en la mayoría de casos, las pautas están basadas en tacrólimus o asocian micofenolato o azatioprina, presentan una distribución del VHC heterogénea, o incluyen un número insuficiente de pacientes para extraer conclusiones definitivas.

2.5. MORBIMORTALIDAD POST-TRASPLANTE HEPÁTICO

Según los últimos datos publicados por la ONT, la principal causa de morbi-mortalidad tras el TH en nuestro país es la recidiva de la enfermedad de base. Constituye la principal causa de muerte en el trasplantado hepático (23%), seguida por las infecciones (21%) y las complicaciones extrahepáticas (16%). En este último grupo, se incluyen las complicaciones cardiovasculares, las cuales han cobrado una importancia creciente en cuanto a causa de morbi-mortalidad debido al aumento de la supervivencia a largo plazo. Otras causas

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

menos frecuentes son los tumores "de novo" (10%), las complicaciones técnicas (5%), la mortalidad perioperatoria (3%), el rechazo (4%), la disfunción primaria (4%), el fallo multiorgánico (2%), la hepatitis "de novo" (2%), otras causas (7%) y desconocidas (4%)^{126,127}.

2.5.1. Infecciones y trasplante hepático

A pesar de los avances en el campo del TH, las infecciones continúan siendo una causa fundamental de morbi-mortalidad. La incidencia de al menos un episodio de infección tras un TH oscila entre las diferentes series entre el 40-70%^{1,128}.

2.5.1.1. Factores predisponentes

Existen diversos factores que predisponen al desarrollo de las mismas en este tipo de pacientes. Algunos dependen del huésped, otros del acto quirúrgico del trasplante, mientras que otras dependerán del tratamiento inmunosupresor.

2.5.1.1.1. Factores del huésped

Los pacientes con hepatopatías crónicas presentan una mayor predisposición al desarrollo de infecciones bacterianas, fúngicas o a la reactivación de infecciones latentes (como las ocasionadas por el CMV o la tuberculosis). Esto es debido fundamentalmente a las alteraciones cuantitativas y funcionales de los polimorfonucleares¹²⁸. También se ha demostrado el papel como factores de riesgo de la gravedad de la hepatopatía, según la clasificación de Child-Pugh, la presencia de cirrosis por virus "C", la presencia de diabetes mellitus pre-TH y la disfunción renal previa^{129,130}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.5.1.1.2. *Factores quirúrgicos*

La duración de este tipo de cirugía y el tipo de anastomosis realizadas implican de forma inevitable un riesgo inherente de infección. Las complicaciones vasculares (como las trombosis arteriales) y las biliares (fugas o estenosis) predisponen al desarrollo de infecciones bacterianas y fúngicas. Los abscesos intrabdominales pueden tener su origen en la contaminación o infección de hematomas o colecciones de bilis. El trasplante supone un aumento del riesgo de infecciones fúngicas. La administración de hemoderivados, el tiempo de isquemia, la necesidad de accesos vasculares prolongados, la apertura de la luz intestinal, la ventilación mecánica, el cateterismo urinario o el uso de nutrición parenteral son otros factores quirúrgicos que facilitan la existencia de una infección. También se ha demostrado el papel como factor de riesgo del síndrome post-reperfusión, la hemorragia postoperatoria, el síndrome del "distrés" respiratorio y el edema pulmonar^{128,129,130}.

2.5.1.1.3. *Factores secundarios a la inmunosupresión*

Está bien documentado el efecto negativo que ejercen sobre la capacidad de defensa todos los fármacos inmunosupresores. La mayoría de fármacos producen una depresión de la inmunidad celular, mientras que otros como la azatioprina, el micofenolato o la rapamicina producen de forma característica toxicidad medular^{45,50,79,103}. En definitiva, existe una mayor predisposición a desarrollar infecciones oportunistas en relación con la inmunosupresión.

En relación con los corticoides, cabe destacar el hecho de que en dosis superiores a 60 mg/d se relacionan especialmente con un aumento en todo tipo de infecciones post-TH¹²⁹. Su efecto inhibitorio sobre las citoquinas implicadas en la respuesta inflamatoria y la atrofia linfoide que producen, provoca una alteración en la inmunidad tanto celular como humoral¹⁰⁸, con la consiguiente

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

predisposición al desarrollo de infecciones oportunistas. Se han relacionado especialmente con la presencia de infecciones bacterianas. Asimismo, algunas infecciones víricas, como la causada por el citomegalovirus (CMV)^{77,123,131}, presentan una gran relevancia tras el TH debido a su mayor incidencia, especialmente en relación con el uso de tratamiento esteroideo^{128,129}.

2.5.1.2. Cronología de la infección

Según la fase en la que se halle el paciente, existirá una mayor tendencia a desarrollar uno u otro tipo de infección.

2.5.1.2.1. *Post-TH inmediato*

Comprende el primer mes y es el periodo donde ocurren aproximadamente el 60-70% de todos los episodios de infección. Las infecciones más frecuentes son bacterianas y fúngicas. Los focos más frecuentes son el intrabdominal, el pulmonar y la sepsis sin foco. No es infrecuente el desarrollo de infecciones herpéticas mucocutáneas. En este periodo se incluyen las infecciones que los pacientes presentaban previamente al trasplante y que se manifiesten rápidamente al iniciar la inmunosupresión; las relacionadas con el acto quirúrgico o procedimientos técnicos posteriores, como las infecciones de herida, las infecciones urinarias, las neumonías, sepsis, abscesos intrabdominales, etc.; y las transmitidas por el injerto o el líquido de preservación^{128,132}.

2.5.1.2.2. *Periodo precoz*

Entre el primer y el sexto mes suceden el 20-30% de todas las infecciones. En este periodo suelen ser menos frecuentes las bacterianas, siendo más frecuentes las generadas por virus, hongos y protozoos. Destacan las infecciones oportunistas relacionadas con el déficit de inmunidad celular como las causadas por citomegalovirus, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus*

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

species, *Nocardia* species, *Toxoplasma gondii* y *Listeria monocytogenes*. En este periodo cabe considerar la influencia de la medicación inmunosupresora administrada adicionalmente en los episodios de rechazo (generalmente corticoides), dado que influye de forma significativa en la proliferación de dichos gérmenes oportunistas^{128,133}.

2.5.1.2.3. *Periodo tardío*

A partir del sexto mes, suelen suceder el 10-20% de infecciones, siendo causadas por virus como el CMV; protozoos como el *Pneumocystis Carinii*; hongos como el *Criptococcus*; o bacterias atípicas como la *Legionella*, *Listeria* o *Nocardia*. Suelen relacionarse con una mala función del injerto, la presencia de rechazo crónico o la administración de inmunosupresión suplementaria¹²⁸.

2.5.1.3. Etiología de la infección

2.5.1.3.1. *Infecciones bacterianas*

Son las responsables de un 40-50% de los episodios infecciosos y suelen ocurrir con mayor frecuencia durante el post-TH inmediato. Los factores que influyen específicamente en este tipo de infecciones son las estancias hospitalarias prolongadas, la duración del trasplante, la estenosis biliar, la necesidad de cirugía post-TH, la transfusión, la manipulación bilio-digestiva, el retrasplante, el rechazo agudo celular o la trombosis de la arteria hepática.

Las más frecuentes son las ocasionadas por bacterias Gram. negativas y enterococos (procedentes de la vía biliar) o cocos Gram. positivos (como el *S. Aureus* procedente de catéteres). Las formas de presentación más frecuentes son las bacteriemias con origen en los de catéteres, intrabdominal o urinario, las infecciones de la vía aérea secundarias a la intubación prolongada y las infecciones de herida. Los catéteres suelen colonizarse y causar infección por cocos Gram. positivos. En la orina suelen hallarse bacilos Gram. negativos y

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

Enterococcus faecium. Las infecciones intrabdominales (colangitis, abscesos, etc.) suelen estar causadas por enterococos, bacilos entéricos Gram. negativos y anaerobios. En las neumonías suelen estar implicados los bacilos Gram. negativos. Los gérmenes aislados en las infecciones incisionales son el *S. Aureus* y *Enterococcus faecium* generalmente. Otras infecciones menos frecuentes son las causadas por *Nocardia*, *Listeria*, *Legionella* o micobacterias.

La mortalidad relacionada con la infección puede oscilar entre el 8-25%, por lo que la detección precoz de sus factores de riesgo es fundamental. La profilaxis antibiótica, que varía según los diferentes grupos de trasplante, ha permitido disminuir la incidencia de las infecciones bacterianas^{1,128,129}.

2.5.1.3.2. *Infecciones fúngicas*

Suelen presentarse en un 20% de casos. Es fundamental diferenciar infección de colonización¹.

Se han descrito como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas el carácter urgente del trasplante, el retrasplante, la reintubación, la aparición de infecciones bacterianas, el uso prolongado de antibióticos, la diálisis, los corticoides reiterados como tratamiento del rechazo, las complicaciones vasculares, la politransfusión, la hepaticoyeyunostomía y la duración de la cirugía^{128,129}.

Las infecciones fúngicas más frecuentes son las candidiasis, seguidas con mucha menor frecuencia por la aspergilosis y la criptococosis¹. La *Cándida* puede producir infecciones mucocutáneas, abdominales, pulmonares, urinarias o hematógenas. La forma clínica más grave es la candidiasis diseminada. Su origen suele ser el tubo digestivo del propio paciente, catéteres endovasculares o sondas. La infección por *Aspergillus* produce generalmente, tras inhalar sus esporas, un cuadro denominado aspergilosis pulmonar invasiva, desempeñado un gran papel la neutropenia. La criptococosis es poco frecuente y suele

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

presentarse como meningitis y menos frecuentemente infección respiratoria. Otras micosis son las causadas por Mucor, Coccidioides o Hystoplasma^{128,129}.

A excepción de las micosis superficiales producidas generalmente por Candida Albicans, las infecciones fúngicas post-TH conllevan una importante gravedad. Uno de los inconvenientes de las micosis severas lo constituye la toxicidad de su tratamiento. La profilaxis ante la presencia de factores de riesgo está justificada¹³⁴.

2.5.1.3.3. Infecciones víricas

El interés de este grupo de infecciones no deriva únicamente de su capacidad para producir lesiones graves, sino por las propiedades inmunomoduladoras de algunos virus. Son las responsables del 40-60% de episodios infecciosos^{1,128,135}.

Los factores de riesgo que se han relacionado con el desarrollo de este tipo de infecciones son la utilización de sueros antilinfocitarios, el tratamiento esteroideo, la sobreinmunosupresión y la seropositividad en el donante con ausencia de contacto previo en el receptor¹²⁸.

Las más frecuentes son las causadas por el virus herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV) y virus varicela-zoster (VHZ).

a) En relación con el VHS, presenta una incidencia de infección sintomática del 3-14%¹³³. Suele afectar generalmente a la mucosa oral o genital y menos frecuentemente al esófago. Su presentación suele ser en forma de úlceras.

b) El CMV presenta una incidencia global del 20-30%^{133,136,137}, aunque sólo produce enfermedad sintomática en un 22-34% de casos^{128,133}. Puede adquirirse a través del injerto, transfusiones o bien producirse una reactivación.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

Se presenta en momentos de máxima inmunosupresión. Los factores de riesgo son el tratamiento de un rechazo agudo grave, la presencia de un receptor CMV negativo con donante positivo o el trasplante. La influencia de los diferentes inmunosupresores en la infección por CMV está en estudio, aunque como hemos mencionado, diversos trabajos sugieren una influencia negativa de los esteroides^{123,124}. Los inmunosupresores antilinfocitarios, como las globulinas antilinfocíticas o antitimocíticas, o los anticuerpos monoclonales OKT3 se acompañan de la producción y secreción de citoquinas, particularmente el factor de necrosis tumoral (TNF), que desencadenan la cascada inflamatoria y estimulan de forma intensa la replicación de CMV^{131,138,139}.

Es fundamental diferenciar los conceptos de infección, focalidad y enfermedad por CMV. La infección se define por la evidencia de replicación vírica, ya sea serológica, antigenemia positiva o cultivo ("*shell-vial*"). La focalidad se entiende como afectación aislada de un órgano (hígado, pulmón, o tracto gastro-intestinal entre otros)¹³⁵. La enfermedad se define como la presencia de síntomas virales en el paciente infectado, consistiendo generalmente en fiebre (>38°C) durante al menos 2 días en un periodo de 4 días, acompañada de neutropenia, trombocitopenia o elevación de transaminasas. La primoinfección suele manifestarse de forma más grave que la reactivación. El CMV altera el sistema inmunológico, favoreciendo la infección por otros gérmenes oportunistas y potencia la aparición de rechazo. La potenciación del rechazo por el CMV probablemente es debida al mecanismo de inducción de la expresión de HLA-I por parte del IFN- γ que se genera ante la infección y que en los injertos produce un efecto de "feed-back" positivo^{6,140,141,142,143}.

Cabe mencionar los conceptos de profilaxis universal, tratamiento anticipado y profilaxis dirigida. La profilaxis universal supone administrar en el momento del trasplante un tratamiento antiviral a todos los pacientes, mientras que el tratamiento anticipado se fundamenta en la administración del mismo, sólo en aquellos pacientes en los que ya existe evidencia de que hay una

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

infección por CMV (cuando existen evidencias clínicas de replicación del virus, pero aún no se ha producido la enfermedad). La profilaxis dirigida significa su administración solamente a los pacientes de riesgo, es decir, receptores CMV negativos de donantes positivos. Los defensores del tratamiento anticipado se basan en el hecho que la profilaxis universal es costosa, no está exenta de toxicidad, aumenta el riesgo de resistencias y no aporta beneficios respecto al tratamiento anticipado^{144,145}. Por otro lado, un meta-análisis ha demostrado que tanto la profilaxis universal como el tratamiento anticipado son útiles para prevenir la enfermedad por CMV, aunque sólo se ha demostrado útil la profilaxis en los pacientes de alto riesgo (receptores CMV negativos con donante positivo, pacientes que reciben preparaciones antilinfocíticas para el tratamiento de un episodio de rechazo, etc.), es decir, realizando una profilaxis dirigida. Ambas opciones reducen el riesgo de infección por CMV. Tanto el aciclovir, como el ganciclovir o el valganciclovir son eficaces¹⁴⁶.

c) El EBV suele producir cuadros de mononucleosis infecciosa, que en los pacientes trasplantados pueden ser graves. Por otro lado, en los receptores de órganos sólidos, existe un 2-5% de enfermedades linfoproliferativas, de las cuales el 80% son positivas para el EBV¹⁴⁷.

d) El VHZ suele reactivarse en un 6-12% de los receptores, afectando generalmente a dermatomas, siendo menos frecuente la afectación sistémica^{133,148,149}.

2.5.1.3.4. Infecciones por protozoos

Son las menos frecuentes, originando el 5-10% de infecciones. La infección por *Pneumocystis carinii* actualmente es casi inexistente y suele ser inicialmente respiratoria. La toxoplasmosis también es inusual.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.5.2. Riesgo cardiovascular y trasplante hepático

Junato con la mejoría en la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados hepáticos en las últimas décadas, también se ha observado un aumento de las complicaciones cardiovasculares, que suponen una importante causa de morbimorbilidad¹⁵⁰. En la población general, la prevalencia de la HTA es del 20-30%, de la diabetes mellitus del 1-3%, mientras que la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia presentan una prevalencia del 18% y del 5-10% respectivamente. El 75% de la población general tiene al menos un factor de riesgo cardiovascular (FRCV)¹⁵¹. Tras el TH, existe una mayor prevalencia de los FRCV comparada con el pre-TH y con en el resto de la población. Según los datos de diversos autores, la prevalencia de los FRCV post-TH es significativamente superior (hipercolesterolemia 44-66%, hipertrigliceridemia 50%, HTA 45-63%, hiperglicemia 10-31%)^{152,153}. Afortunadamente, la prevalencia de los FRCV disminuye considerablemente después de varios años del trasplante y se atribuye probablemente a la disminución en la intensidad de la inmunosupresión¹⁵⁴. Asimismo, se ha analizado la correlación entre la incidencia de los FRCV y el número de eventos cardiovasculares. Al igual que en la población general, el incremento en los FRCV se traduce en un aumento del número de eventos^{155,156}. Además, en la población sometida a una TH, la mortalidad tardía se atribuye en un 10% a eventos cardiovasculares, lo cual supone un incremento en el riesgo relativo de mortalidad de origen cardiovascular entre 2-3 veces respecto a la población general^{153,157}.

2.5.2.1. Dislipemia (DLP)

Actualmente está completamente establecido que la hiperlipidemia es un FRCV independiente. Suele aparecer en un 20-60% de casos post-TH²². El patrón de dislipemia que más se asocia al riesgo cardiovascular es el descenso de las lipoproteínas HDL con el aumento de las LDL y las VLDL. En general suele desarrollarse entre los 3-6 meses post-TH^{102,150}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.5.2.1.1. *Etiopatogenia*

En el trasplantado existen diversas causas que predisponen a su desarrollo:

a) Dieta

En general, relacionado con su enfermedad de base, muchos pacientes previamente al trasplante presentan un peso menor al ideal. Tras la realización del mismo, es relativamente frecuente desarrollar obesidad y hiperlipidemias secundarias al aumento de peso.

b) Medicación inmunosupresora

En numerosos estudios se ha demostrado que la ciclosporina produce hipertrigliceridemia y hipercolesterolemia por diferentes mecanismos: Inhibe la 26-hidroxilasa, necesaria para la síntesis de ácidos biliares y el posterior transporte al intestino, se une al receptor de las lipoproteínas LDL, disminuyendo su aclaramiento, aumenta la actividad de la lipasa hepática y disminuye la lipoproteinlipasa, disminuyendo el aclaramiento de las lipoproteínas LDL y las VLDL, estimula la actividad de la HMG-CoA reductasa, aumentando así la síntesis de colesterol y crea resistencia periférica a la insulina^{102,150}.

Los esteroides también producen un aumento del colesterol total, triglicéridos y las lipoproteínas VLDL, disminuyendo las HDL. Asimismo, los corticoides contribuyen al desarrollo de obesidad. Diversos autores han observado una importante mejora del perfil lipídico tras abandonar el tratamiento esteroideo, siendo probablemente el factor más determinante de las hiperlipidemias post-TH^{158,159}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

La rapamicina también produce hiperlipidemia, incluso de mayor entidad que la ciclosporina¹⁰².

c) Predisposición genética

Algunos pacientes presentan polimorfismo en los genes de las apolipoproteínas, los cuales pueden predisponer al desarrollo de una dislipemia post-TH^{102,150}.

d) Otros factores

La disfunción renal, el uso de beta-bloqueantes y los diuréticos también pueden alterar el metabolismo lipídico. También se ha asociado la hiperlipidemia con el desarrollo del síndrome de desaparición de los conductos biliares (rechazo crónico), como manifestación de la vasculopatía en el injerto¹⁵⁰.

2.5.2.1.2. *Tratamiento*

Es importante realizar una evaluación precoz y una corrección de las alteraciones del metabolismo lipídico. Existen diversas opciones terapéuticas:

a) Medidas generales

Las medidas dietéticas, el ejercicio y la abstinencia de tabaco a pesar de poder disminuir los niveles séricos de lípidos, no han demostrado su eficacia en los trasplantados^{102,150}.

b) Modificación del tratamiento inmunosupresor

Dado que tanto los esteroides como la CyA se han asociado con un gran riesgo de dislipemia, una medida muy eficaz consiste en ajustar el tratamiento

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

en la medida de lo posible. Algunos autores recomiendan la conversión de CyA a FK 506 para mejorar la dislipemia, dado que se ha mostrado menos hiperlipemiente que la CyA^{102,160}.

c) Fármacos hipolipemiantes

La colestiramina disminuye la absorción de CyA, la niacina provoca intolerancia a la glucosa, hiperuricemia, hepatotoxicidad y "flushing"; y los fibratos aumentan el índice de las lipoproteínas LDL/HDL y son litogénicos¹⁰².

Por estos motivos, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa suelen ser los de elección en la población trasplantada. Reducen los niveles de colesterol total y colesterol-LDL, habiendo demostrado su eficacia con muy escasos efectos colaterales (rabdomiolisis y elevación de las transaminasas), si se administran a bajas dosis. Las estatinas comparten la misma vía metabólica (c-P450) que los anticalcineurínicos, por lo que su administración puede aumentar los niveles de éstos^{102,150}.

2.5.2.2. Hipertensión arterial (HTA)

La prevalencia de HTA a los 6 meses del TH es del 13-18% alcanzando el 75-85% más allá de los 2 años¹⁵⁰.

2.5.2.2.1. *Etiopatogenia*

Su etiología es multifactorial, destacando los siguientes factores:

a) Medicación inmunosupresora

-Los esteroides producen HTA debido a su efecto mineralocorticoide, glucocorticoide e inhibidor de la síntesis de prostaglandinas.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

-La CyA contribuye de forma muy significativa en la HTA post-TH, en relación con su efecto vasoconstrictor de la arteriola aferente, con la consecuente retención de sodio, aumento del volumen intravascular y supresión de la renina. Se han implicado en estos mecanismos la alteración de las prostaglandinas, la síntesis de tromboxano, el aumento de endotelina 1, la disminución del ácido nítrico, la activación del sistema simpático y el incremento de receptores de la angiotensina II.

-El FK 506 también conlleva HTA, aunque probablemente con una incidencia menor que la CyA¹⁵⁰.

b) Otros factores

El aumento excesivo de peso post-TH, el daño renal intrínseco, la hipomagnesemia y el incremento del tono vasomotor^{20,22}.

2.5.2.2.2. *Tratamiento*

Dada su etiología multifactorial y la poca claridad en relación con sus mecanismos patogénicos, no existe consenso en relación con el mejor tratamiento. Los pacientes tratados con anticalcineurínicos y esteroides presentan retención salina, en los cuales teóricamente estaría indicado el uso de diuréticos, pero no suelen usarse debido al efecto deletéreo que probablemente tendrían por medio de la depleción de volumen generada en unos pacientes con una función renal comprometida. A pesar de la activación simpática, los α y β bloqueantes no han demostrado su efectividad de forma aislada. Por ese motivo los fármacos de elección suelen ser los denominados renoprotectores (calcioantagonistas, IECAs y ARA)^{22,150}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.5.2.3. Diabetes Mellitus (DM)

La DM también es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular que no sólo se relaciona con el desarrollo de eventos macro y microangiopáticos, sino que también tiene un efecto negativo en el injerto hepático¹⁶¹. Algunos autores han hallado una mayor incidencia de DM “de novo” en los pacientes VHC+^{162,163}. Algunos sugieren que esta relación se debe a un mecanismo autoinmune, mientras que otros opinan que el VHC puede afectar al páncreas^{154,164}. La incidencia de DM de novo en el TH oscila entre el 5-27% entre las diferentes series¹⁵⁰. La valoración de los resultados de las diferentes series en relación a la DM post-TH es difícil, dado que los diversos estudios sobre el tema utilizan criterios no consensuados en la definición de diabetes. Aquellos estudios que sólo consideran los requerimientos de insulina, infravaloran a aquellos pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales o incluso los que presentan intolerancia a la glucosa y que también presentan riesgo de complicaciones asociadas a la DM¹⁶¹. Una de las medidas más fiables de control glicémico es la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), que refleja el control en los 3 meses previos a la determinación. La DM post-TH se ha relacionado, tal como sucede en el resto de la población, con complicaciones de grandes vasos (enfermedad coronaria, cerebrovascular y vasculopatías periféricas fundamentalmente) y microvasculares (especialmente retinopatía, neuropatía y nefropatía), y un mayor índice de infecciones, a lo cual estos pacientes son más susceptibles¹⁶⁵. Diversos estudios han demostrado una disminución de la supervivencia en los pacientes con diabetes mellitus post-TH, tanto en relación a complicaciones cardiovasculares como infecciones^{166,167}.

2.5.2.3.1. *Etiopatogenia*

a) Esteroides: dentro de los factores que pueden influir, los corticoides son la causa más frecuente. Éstos aumentan la glucemia por medio de su estímulo de la gluconeogénesis y su disminución del uso periférico de glucosa. Se ha

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

observado una disminución progresiva en la incidencia de DM post-TH coincidiendo con la reducción progresiva de las dosis de esteroides²².

b) Anticalcineurínicos: también influyen al inhibir la secreción de insulina y inducir a resistencia periférica a ésta, siendo más diabetógeno el tacrólimus que la ciclosporina.

c) Otros factores: edad superior a 40 años, etnia (afroamericanos e hispanos), obesidad, etc.^{150,168,169}.

2.5.2.3.2. *Tratamiento*

Es fundamental identificar los factores de riesgo no modificables con la finalidad de elegir un régimen de inmunosupresión individualizado. Es decir, aquellos pacientes con historia familiar de DM, intolerancia a la glucosa pre-TH, mayores de 40 años, obesos, etc, probablemente deberán recibir una pauta lo menos diabetógena posible y deberán disminuirse o retirarse los esteroides con la mayor precocidad factible. alguna de las estrategias consiste en cambiar el FK 506 por CyA. En ocasiones puede resultar útil utilizar el MMF o el sirolimus para minimizar los efectos de los esteroides o los anticalcineurínicos en el control glicémico. El uso de agentes hipoglicemiantes o insulina dependerá de cada caso^{150,170}.

2.6. RECIDIVA DEL VHC

En la actualidad, la principal indicación de TH en nuestro medio la constituye la infección por el VHC (50%). La recidiva de la infección en el trasplantado hepático desafortunadamente es universal, es decir, la mayoría de pacientes a lo largo del tiempo presentan una recidiva de la enfermedad, presentando además daño histológico en un alto porcentaje de casos. La hepatitis histológicamente demostrable no se acompaña siempre de una

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

alteración analítica y puede estar el paciente completamente asintomático. Por tanto la incidencia real puede incluso estar infravalorada, sobretodo en centros donde sólo se realizan biopsias en caso de anomalías analíticas^{171,172,173}.

2.6.1. Historia natural

En estos pacientes, cuyo sistema inmunológico se halla obviamente alterado, la cirrosis del injerto suele desarrollarse en 10-12 años, un tiempo mucho menor que el descrito en pacientes sin inmunosupresión, en los cuales suele tardar 20-40 años. De forma global, tanto la progresión histológica como la mortalidad derivada de dicha infección por el VHC se han incrementado en los últimos años, cosa que explica la preocupación creciente de la mayoría de grupos de trasplante por el tema^{171,172}. La historia natural de la hepatitis "C" post-TH es extremadamente variable, pudiéndose encontrar casos con viremia y sin apenas daño histológico y otros con lesiones graves. Se desconocen los factores que determinan esta amplia variabilidad, aunque el estado de inmunodepresión indudablemente desempeña un papel crucial. Asimismo, se ha demostrado la asociación de otros factores, tanto intrínsecos del virus como del paciente o del entorno que influyen en dicha variabilidad. En ese sentido, algunos autores han descrito una asociación entre la evolución de la recidiva¹⁷⁴ y el genotipo 1b, las regiones con genotipos variables del VHC, los niveles de viremia pre-TH, la edad del donante, el emparejamiento entre los HLA de donante-receptor y la lesión histológica inicial. En estos casos, la progresión a cirrosis tiene lugar en un porcentaje que oscila entre el 8 y el 30% en 3-7 años según las series¹⁷¹. El grado de progresión de la fibrosis y el riesgo de descompensación también son mayores tras el trasplante. En los pacientes no trasplantados, tras el desarrollo de cirrosis, la probabilidad de descompensación es de sólo 20-25% en 10 años, frente al 50% en un año, que presentan los trasplantados hepáticos^{171,175}.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.6.2. Etiopatogenia

Existen diversos datos que sugieren una respuesta inmunológica alterada, sobretodo de tipo celular, como explicación de la peor evolución de la hepatitis "C" post-TH.

Uno de ellos es la asociación entre los linfocitos CD4 y CD8 específicos frente al VHC y la evolución de la infección. La magnitud de la reactividad de dichos linfocitos marcará la diferencia entre los individuos que aclaran la infección y los que desarrollan cronicidad. La expresión de moléculas de adhesión en los tractos portales parece estar aumentada, con una expresión aberrante¹⁷¹. Por otro lado, existe una relación entre la infección por CMV y el mayor riesgo de cirrosis secundaria a la recidiva, debido al déficit inmunológico ocasionado por la infección por CMV. Otro de los factores que sugieren un origen inmunológico es el hecho que el año de realización del trasplante sea un importante factor predictivo de evolución a cirrosis. Es decir, los trasplantados más recientes presentan una peor evolución. Esto podría deberse a la potente medicación inmunosupresora que se usa más recientemente tanto en la inducción como de mantenimiento¹⁷⁵. Por otro lado, una rápida reconstitución del sistema inmunológico por la retirada de fármacos de segunda línea (prednisona y azatioprina) produce un daño hepático mediado por dicha inmunidad. Este mecanismo es similar al que ocurre en los pacientes oncológicos infectados por el VHC, que pueden presentar un fallo hepático fulminante tras retirar la quimioterapia o los pacientes coinfectados por el VIH que desarrollan una reactivación del VHC tras iniciar el tratamiento antirretroviral¹⁷¹. La edad del receptor también se ha correlacionado con un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad¹⁷⁶.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.6.3 Diagnóstico

El marcador más utilizado y específico para el diagnóstico de recidiva es la detección de la viremia mediante la determinación por PCR del ARN del VHC en suero. Los valores de ARN-VHC aumentan unas 10-20 veces respecto al pre-TH a las 72 horas del mismo, pero no existe una correlación entre los valores séricos de ARN y el grado de replicación viral, lo cual sugiere que la elevación del ARN no se debe a un aumento de la replicación, sino a una disminución del aclaramiento en el contexto de la inmunodepresión. Sin embargo, el diagnóstico debe realizarse siempre mediante biopsia hepática, la cual permite establecer la actividad necroinflamatoria y el grado de fibrosis, que se correlacionan con la severidad de la recidiva^{171,175}. El grado de actividad de la enfermedad se mide por el daño celular periportal y lobulillar¹⁷⁷. Recientemente se han descrito nuevas clasificaciones que diferencian actividad de estadificación. El primer término hace referencia a la medida de la gravedad del proceso necroinflamatorio, mientras el segundo está basado en la extensión de la fibrosis y la presencia de cirrosis. La estadificación tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas^{178,179}.

2.6.4 Inmunosupresión y VHC

Aunque es difícil conocer el efecto específico de cada inmunosupresor sobre la viremia, la inmunosupresión se ha correlacionado con el grado de fibrosis, el cual está en íntima relación con la supervivencia.

En relación con los anticalcineurínicos, en la mayoría de estudios no se encuentran diferencias en términos de la evolución de la recidiva por el hecho de ser tratados con CyA o FK 506. Un reciente metanálisis¹⁸⁰ no ha hallado diferencias en relación con el tipo de anticalcineurínico y la recidiva del VHC. Por otro lado, en cuanto al efecto del MMF sobre el VHC existen varios estudios, pero con resultados contradictorios, dado que algunos refieren un efecto nulo, mientras que en otros se ha hallado un efecto protector^{173,176,181,182}. Con

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

respecto a los datos preliminares en cuanto al efecto de los anticuerpos antirreceptor de la IL-2 como el basiliximab, en algunos estudios parece tener un efecto nulo sobre el VHC, mientras que en otros favorece una peor evolución^{181,183}.

La influencia de los corticoides en el riesgo de recidiva y gravedad de la misma en el contexto del TH es una gran preocupación de los grupos de trasplante. Cabe diferenciar el concepto de tratamiento con "bolus" de corticoides como tratamiento de un episodio de rechazo, del tratamiento de mantenimiento con corticoides. En relación con el primero, se ha demostrado una elevación de las concentraciones de viremia al utilizar "bolus" de esteroides, tanto en pacientes sin trasplantar como en inmunodeprimidos. Asimismo, el tratamiento de los episodios de rechazo con una potente inmunodepresión (anticuerpos antilinfocitarios o "bolus" de metilprednisona), se ha correlacionado muy claramente con la incidencia de recidiva y una mayor agresividad de ésta^{184,185}. En cambio, la mayoría de estudios que han tratado de analizar la influencia de una inmunosupresión de base con corticoides en la recidiva del VHC no han mostrado resultados concluyentes, dado que en la mayor parte de casos, no se han hallado diferencias^{117,181,186,187}. Por tanto, aunque no existen estudios concluyentes sobre la relación entre un régimen de inmunosupresión con corticoides y la recidiva del VHC, el uso de "bolus" de esteroides en el contexto del tratamiento de un episodio de rechazo parece que se relaciona con la recidiva del virus "C". Por este motivo, se tiende a no tratar los episodios leves y se opta por realizar biopsias seriadas en los casos de duda histológica entre rechazo y recidiva del VHC^{171,181}. Debido a la agresividad de la recidiva de la hepatitis "C", empieza a ser una práctica habitual en diversos centros realizar biopsias por protocolo con la finalidad de actuar con la mayor precocidad posible¹⁷³.

FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.6.5. Medidas terapéuticas

Desgraciadamente, existen pocas opciones para el tratamiento de esta entidad. A diferencia de lo que sucede en el VHB, el tratamiento profiláctico es poco efectivo para prevenir la recidiva y los fármacos antivirales tienen una eficacia limitada. Por otro lado, la administración de tratamiento pre-TH tampoco parece ser efectivo para la prevención de las recidivas, especialmente por la dificultad de mantener el tratamiento en este grupo de pacientes por sus efectos secundarios. El único tratamiento del que disponemos en la actualidad, al igual que en los pacientes no trasplantados, son el interferón y la ribavirina, que consiguen negativizar la carga viral en un 30% de los casos. En cualquier caso, los ensayos clínicos con interferón aislado post-TH son escasos y demuestran una baja efectividad del mismo^{188,189}. Por otro lado, la ribavirina posee un efecto inmunomodulador además de antiviral, pero también presenta resultados desalentadores administrada de forma aislada¹⁹⁰. La estrategia más reciente y con resultados más alentadores consiste en combinar interferón y ribavirina, con la cual se consiguen normalizaciones bioquímicas y disminuciones de la carga viral superiores al 50%, presentando además una estabilización histológica, aunque el uso de estas terapias suele requerir agentes adyuvantes para tratar las citopenias secundarias. La indicación de este tratamiento viene limitada por sus frecuentes efectos secundarios^{174,191,192}.

Ante la evidencia de la progresión de la cirrosis, la única opción terapéutica sería el retrasplante. Desafortunadamente, el re-TH presenta una mayor morbi-mortalidad en este tipo de pacientes, además la actual desproporción entre donantes y receptores supone otro problema ético añadido. Finalmente la nueva recidiva del virus "C" sobre el injerto suele ser más grave y rápida que el primer TH. Por este motivo, en muchos centros se está cuestionando esta indicación^{1,171,172,173}.

3. HIPÓTESIS

Los avances que ha experimentado el trasplante hepático y que han permitido que se convierta en el tratamiento de elección de muchas enfermedades hepáticas terminales se deben fundamentalmente a cuatro aspectos: 1) El mejor conocimiento de la patogenia de las hepatopatías ha permitido mejorar las indicaciones y la elección del mejor momento para el trasplante. 2) Las mejorías en el campo de la anestesia han perfeccionado el control peroperatorio. 3) Los avances en la técnica quirúrgica, especialmente tras la introducción de la preservación de vena cava entre otras, han contribuido a la disminución de la morbi-mortalidad postoperatoria. 4) Los crecientes descubrimientos en el terreno de la inmunosupresión y la farmacología clínica. En referencia a esta última disciplina, durante los últimos años, el desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores con un mecanismo de acción más selectivo y mayor potencia que los clásicos, ha permitido minimizar la amenaza del rechazo, siendo en la actualidad un problema secundario.

Gracias a todos estos factores, la supervivencia actual del trasplante hepático ha pasado a ser superior al 80% al año y por encima del 60% a los 5 años^{193,194}, presentando índices de rechazo agudo del 15-30%^{119,122,123} y ductopénico de menos del 3%¹⁹⁵, según las series más relevantes.

Los corticoides han sido utilizados clásicamente en los protocolos de inmunosupresión tras el trasplante hepático, pero sus efectos secundarios especialmente en relación con las infecciones, las alteraciones metabólicas y su posible influencia en referencia a la recidiva del VHC, ha motivado a plantearse la posibilidad de prescindir de los mismos.

Por otro lado, no existe una evidencia científica que respalde la necesidad del uso de corticoides en los protocolos de inmunosupresión en trasplante hepático^{3,111,113}. Probablemente la incorporación de fármacos con una acción más específica sobre los puntos de la respuesta inmune

responsables del rechazo permita evitar su uso. Los corticoides son fármacos potentes pero con una acción poco específica, lo cual explica sus frecuentes efectos colaterales y la necesidad de hallar agentes con una mayor capacidad de actuar exclusivamente sobre la diana que precisamos. Asimismo, diversos estudios sugieren que los corticoides podrían interferir en el microquimerismo que probablemente está relacionado con el desarrollo del fenómeno de tolerancia^{17,18,117}, lo cual aumenta el interés por evitar su uso.

En ese sentido, el desarrollo de los anticalcineurínicos como la ciclosporina (CyA) y los nuevos inhibidores del receptor de la IL-2 como el basiliximab, cuya acción sinérgica proporciona una inmunosupresión relativamente específica y eficaz, probablemente permita evitar el uso de los corticoides. Además, los nuevos sistemas de monitorización de los niveles de CyA, basados en la medición de su concentración sérica a las dos horas de su administración, permiten monitorizar los niveles terapéuticos con una mayor eficacia y menor toxicidad.

Por todo lo expuesto, hemos pretendido demostrar que un protocolo de inmunosupresión en trasplante hepático sin corticoides basado en el uso de CyA, monitorizando sus niveles plasmáticos a las dos horas de la administración del fármaco y usando en la inducción basiliximab[®] como anticuerpo monoclonal, obtiene una tasa de rechazo celular similar a la misma pauta con corticoides, con una supervivencia del injerto también similar.

Asimismo se quiere demostrar que los pacientes que no reciben corticoides presentan un menor número de infecciones, una menor incidencia de complicaciones metabólicas, concretamente hipertensión arterial de novo, diabetes mellitus de novo, dislipemia y obesidad, y una recidiva menos agresiva del VHC.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia de un régimen de inmunosupresión sin corticoides tras el trasplante hepático.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1. Objetivos primarios

Determinar si un régimen inmunosupresor sin corticoides es igual de eficaz que el mismo régimen con corticoides.

La eficacia se valorará comparando:

1. Incidencia de rechazo agudo.
2. Incidencia de rechazo ductopénico.
3. Supervivencia de pacientes e injertos.

4.2.2. Objetivos secundarios

Determinar si un régimen inmunosupresor sin corticoides permite disminuir las complicaciones relacionadas con la inmunosupresión respecto al mismo régimen con corticoides.

Las complicaciones evaluadas serán:

1. La incidencia y tipo de infección tras el trasplante.
2. La incidencia de las complicaciones metabólicas, como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad.
3. La gravedad y la incidencia de la recidiva del virus de la hepatitis C (VHC).

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se planteó un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto. El periodo de reclutamiento fue desde abril del 2001 hasta septiembre del 2004.

El protocolo fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital y fue diseñado según los principios básicos de la declaración de Helsinki. La inclusión en el estudio de cada paciente se realizó previa al trasplante, tras ser informados de los detalles del mismo y obtener su consentimiento informado. El estudio se inició en el Hospital Universitario de Bellvitge, y posteriormente se amplió la inclusión de pacientes a otros 6 centros españoles.

5.1.1. Criterios de inclusión-exclusión y aleatorización

Se incluyeron aquellos pacientes entre 18 y 65 años receptores de un primer trasplante hepático ortotópico de donante cadáver en el periodo de estudio.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Hepatitis fulminante.
- Cirrosis biliar primaria.
- Retrasplante.
- Hepatopatía autoinmune.
- Trasplante multiorgánico o previo trasplante de órgano sólido.
- Infección por el VIH
- Alta sospecha de no cumplimiento.

Tras la exclusión según los criterios citados, los pacientes fueron asignados al grupo sin corticoides o al grupo con corticoides de forma aleatoria, mediante un sistema de sobres cerrados al inicio del implante.

Con el objetivo de evitar el posible factor de confusión debido a una posible distribución inhomogénea de la etiología de la hepatopatía por el virus de la hepatitis C, se realizó una estratificación según el mismo. Para ello, se dividieron los sobres en dos estratos o subgrupos según la serología positiva o negativa respecto al VHC. Así pues, en el momento de la asignación aleatoria, se obtuvo el sobre de uno u otro subgrupo, logrando así una distribución homogénea respecto al VHC.

5.1.2. Método estadístico y tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral, se estableció como variable determinante la incidencia de rechazo agudo, dado que el objetivo primario del estudio consistía en demostrar la no-inferioridad del tratamiento sin corticoides en relación con la prevención del rechazo agudo.

Con la finalidad de demostrar una equivalencia entre las dos pautas de tratamiento en relación con la incidencia de rechazo agudo probado por biopsia, considerando que la incidencia estimada del grupo con corticoides es del 35%, para un nivel de significación estadística del 5% ($p < 0,05$), una potencia del 80% y una tasa de casos perdidos del 10%, se calculó un tamaño muestral de 200 pacientes.

A los 6 meses del TH, se realizó un análisis según intención de tratamiento, para evaluar la seguridad del estudio tras la retirada protocolizada de los corticoides a los 3 meses del TH.

En todos los casos, el nivel de significación estadística se consideró que debía ser inferior al 5% ($p < 0,05$). Las variables cuantitativas se expresan en forma de media \pm desviación estándar. En relación con los tests estadísticos usados, se usó la "t" de Student para la comparación de variables cuantitativas entre los dos grupos cuando éstas siguieron una distribución de Gauss. En caso

MATERIAL Y MÉTODOS

de distribución no normal, se usó como test no paramétrico la "U" de Mann-Whitney. Para la comparación de datos cualitativos entre los dos grupos, se utilizó el test de "Chi-cuadrado", recurriendo al test exacto de Fischer cuando fue preciso. La estimación de la supervivencia se llevó a cabo por el método de Kaplan-Meier. Las curvas de supervivencia entre ambos grupos se compararon mediante el test de los rangos logarítmicos.

5.2. PARÁMETROS DE ESTUDIO Y SEGUIMIENTO

5.2.1. Datos pre-trasplante

A continuación se detallan las variables determinadas en cada paciente de forma preoperatoria:

5.2.1.1. Datos generales

Edad (años), sexo, peso (kg), altura (cm), Índice de masa corporal (IMC, kg/m²), tabaquismo, ex-enolismo, diabetes mellitus, tratamiento previo con insulina, tratamiento con antidiabéticos orales (ADOs), hipertensión arterial, tensión arterial media (TAM, mmHg), número y tipo de antihipertensivos utilizados (antiHTA).

5.2.1.2. Datos de la hepatopatía

Indicación de trasplante (Cirrosis enólica, cirrosis por VHC, cirrosis por VHB, cirrosis por VHD, hepatocarcinoma y otras), duración de la hepatopatía (años), estadio de la hepatopatía según la clasificación de Child Pugh (A/B/C) y la UNOS (1/2a/2b/3).

5.2.1.3. Analítica pre-trasplante

Alanin-aminotransferasa (ALT, U/l), aspartato-aminotransferasa (AST, U/l), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT, U/l), fosfatasa alcalina (FA, U/l), bilirrubina (Bil, $\mu\text{mol/l}$), albúmina (Alb, g/l), tiempo de protrombina (TP), urea (mmol/l) y creatinina (creat, $\mu\text{mol/l}$), colesterol total (col T, mmol/l), triglicéridos (TG, mmol/l), glucosa (Glu, mmol/l), hemoglobina glicosilada (HbA1c %), calcio (mmol/l) y fosfato (mmol/l)

5.2.1.4. Estudio virológico pre-trasplante

Serología del VHC, copias de ácido ribonucleico del VHC (RNA VHC), antígeno de superficie del VHB (HbsAg), detección de presencia de ácido desoxiribonucleico del VHB (DNA VHB), anticuerpos anti-core del VHB (anti-HBc), antígeno de la cubierta del VHB (HBeAg), serologías del VHD, CMV y del virus de Epstein-Barr (EBV). Tratamiento antiviral pre-TH.

5.2.1.5. Datos del donante

Edad (años), líquido de preservación (Belzer/Celsior/otros) y anti-HBc del donante.

5.2.2. Datos del trasplante

Se determinaron los datos intraoperatorios, la evolución durante el postoperatorio inmediato y se realizó un seguimiento sistemático de forma periódica. Durante la primera semana post-TH, se realizó una analítica diaria, espaciándose cada 48h durante la segunda semana o según indicación clínica. Se realizó una ecografía-doppler abdominal a las 24h del TH con la finalidad de valorar principalmente los flujos vasculares, otra a la semana del trasplante y siempre que se consideró indicado clínicamente.

5.2.2.1. Datos intraoperatorios

Tiempo de isquemia (minutos), y transfusión de hemoderivados (unidades de CH, PFC y plaquetas).

5.2.2.2. Postoperatorio inmediato

Disfunción primaria, fallo primario, necesidad de hemodiálisis y días de duración, reintervención y causa, estancia hospitalaria (días), estancia en intensivos (días), mortalidad hospitalaria.

5.2.2.3. Seguimiento a largo plazo

Evolución de los injertos y los pacientes a los 3 y 6 meses, necesidad de retrasplante, momento y causa del mismo, causa de exitus, meses de supervivencia de los pacientes y de los injertos.

5.2.2.4. Control evolutivo

En la *tabla 5.2.2.4.1* se detallan las variables determinadas de forma periódica tras el trasplante. Asimismo, se realizaron controles analíticos y ecográficos según indicación clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

	Post-TH	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Peso (Kg)	X	X	X	X	X	X	X
IMC (kg/m²)	X	X	X	X	X	X	X
Obesidad	X			X			X
ALT (U/l)	X	X	X	X	X	X	X
AST (U/l)	X	X	X	X	X	X	X
Bil (μmol/l)	X	X	X	X	X	X	X
GGT (U/l)	X	X	X	X	X	X	X
FA (U/l)	X	X	X	X	X	X	X
Alb (g/l)	X	X	X	X	X	X	X
TP (razón)	X	X	X	X	X	X	X
Urea (mmol/l)	X	X	X	X	X	X	X
Creatinina (μmol/l)	X	X	X	X	X	X	X
Glucosa (mmol/l)	X	X	X	X	X	X	X
Colesterol (mmol/l)	X	X	X	X	X	X	X
Triglicéridos (mmol/l)	X	X	X	X	X	X	X
Calcio (mmol/l)	X			X			X
Fosfato (mmol/l)	X			X			X
RNA VHC*	X			X			X
DM "de novo"	X	X	X	X	X	X	X
Insulina	X	X	X	X	X	X	X
ADOs	X	X	X	X	X	X	X
Hb1Ac (%)	X			X			X
TAM (mmHg)	X	X	X	X	X	X	X
HTA	X			X			X
Nº antiHTA	X	X	X	X	X	X	X
Tipo antiHTA	X	X	X	X	X	X	X
Fracaso renal	X	X	X	X	X	X	X
Diálisis	X	X	X	X	X	X	X

Tabla 5.2.2.4.1. Control evolutivo post-TH.

IMC: Índice de masa corporal. ALT: Alanin-aminotransferasa. AST: Aspartato-aminotransferasa. GGT: Gammaglutamiltranspeptidasa. FA: Fosfatasa alcalina. Bil: Bilirrubina. Alb: Albúmina. TP: Tiempo de protrombina. DM de novo: Diabetes Mellitus. ADOs: Antidiabéticos orales. Hb1Ac: Hemoglobina glicosilada. TAM: Tensión arterial media. HTA: Hipertensión arterial. AntiHTA: Antihipertensivos. RNA VHC: ácido ribonucleico del VHC. Determinado cualitativa y cuantitativamente exclusivamente en pacientes VHC+.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la *tabla 5.2.2.4.2* observamos los criterios bajo los cuales definimos cada una de las variables.

Concepto	Definición
Diabetes mellitus	Considerada ante una glucemia superior a 7 mmol/l en más de una determinación o la necesidad de tratamiento (insulina o antidiabéticos orales) ¹⁹⁶ .
Diabetes mellitus "de novo"	Definida tras el trasplante como un nuevo diagnóstico de diabetes según los criterios anteriormente citados, un aumento de las necesidades de insulina o antidiabéticos orales o bien un paso de antidiabéticos orales a insulina.
Hipertensión arterial "de novo"	Considerada ante cifras de tensión arterial diastólica superior a 90 mmHg o sistólica superior a 160 mmHg en más de una ocasión o la necesidad de tratamiento con antihipertensivos superior al pre-TH.
Obesidad	Presencia de un índice de masa corporal (IMC) superior a 26 Kg/m ² en mujeres o 28 Kg/m ² en hombres.
Disfunción primaria	Definida como una elevación de las transaminasas 30 veces por encima del límite de la normalidad, un alargamiento del tiempo de protrombina por encima de 20 segundos más allá de 3 días durante la primera semana post-trasplante ¹⁹⁷ .
Fallo primario	Pérdida del injerto debido a malfunción primaria, en ausencia de problemas de técnica quirúrgica.
Insuficiencia renal	Considerada ante la presencia de cifras de creatinina superiores a 125 μmol/l o un filtrado glomerular inferior a 40 ml/min en dos o más determinaciones consecutivas.

Tabla 5.2.2.4.2. Definiciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el seguimiento, también se registraron todos aquellos efectos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento inmunosupresor, como la insuficiencia renal, los tumores “de novo”, la hipertrofia gingival, la hipertrichosis, la neurotoxicidad, la obesidad, la diabetes, la hipertensión o las hiperlipidemias. Se clasificaron los acontecimientos adversos según su presentación inicial o de mantenimiento. Se definieron como “iniciales” aquellos acontecimientos sucedidos durante la estancia hospitalaria post-TH inmediato, mientras que el término “mantenimiento” se reservó para los acontecimientos sucedidos durante el seguimiento posterior.

5.3. MONITORIZACIÓN DE LAS INFECCIONES

En relación con la profilaxis antibiótica, se aplicó a criterio de cada centro, pero la pauta administrada con mayor frecuencia consistió en Vancomicina (500mg vía endovenosa durante la inducción y posteriormente 1g/12h vía endovenosa las primeras 24h post-TH) y Aztreonam (1g vía endovenosa durante la inducción y posteriormente 1g/8h vía endovenosa también durante las primeras 24 horas) con la finalidad de prevenir las infecciones nosocomiales. Asimismo, durante el ingreso, se añadió Nistatina en colutorio (500mg/6h, que corresponden a 5cm³) para la profilaxis de las infecciones fúngicas hasta el alta hospitalaria. No se realizó de forma genérica profilaxis antiviral, excepto en los pacientes de riesgo (donantes CMV positivos en receptores negativos), a los cuales se administró Valganciclovir 900 mg/24h vía oral durante 3 meses.

Mediante un seguimiento exhaustivo durante el ingreso y en consultas externas, se registraron todas las infecciones durante el postoperatorio y todas aquellas infecciones posteriores con relevancia clínica y/o necesidad de hospitalización. Se consideró episodio infeccioso la sospecha clínica confirmada mediante cultivo o la resolución con antibioticoterapia empírica. Se realizó de forma sistemática cultivo del líquido de preservación, hemocultivos de la sangre del donante, del líquido ascítico en caso de existir, de las conexiones y de los

MATERIAL Y MÉTODOS

puntos de inserción de los catéteres centrales. El aislamiento de un germen en alguna localización sin repercusión clínica fue considerado como contaminación en lugar de episodio infeccioso.

En referencia a los episodios de infecciones bacterianas, se determinó su presencia, gravedad, el número de episodios, fecha, localización y agente etiológico de cada uno de los mismos. Se consideraron infecciones leves aquellas que no requirieron un ingreso, no precisaron tratamiento o se resolvieron con un tratamiento médico de corta duración, sin suponer una amenaza para el enfermo. Se consideraron de intensidad moderada, aquellas que requirieron un tratamiento médico prolongado o supusieron una amenaza potencial para el enfermo. Las infecciones graves fueron las que produjeron fallo orgánico y/o necesidad de tratamiento en intensivos.

En relación con las infecciones víricas, se determinó su presencia y la existencia de infección por virus del grupo herpes, CMV u otros virus. En cuanto a la infección por CMV, se realizó una determinación del mismo mediante cultivo, antigenemia y "shell-vial" en los pacientes de riesgo, ante la aparición de un síndrome febril o ante una alteración de las pruebas hepáticas. En cuanto a la antigenemia por CMV, se definió como infección un resultado positivo en dos ocasiones separadas (detección del antígeno pp65 en más de 10/100.000 leucocitos), considerándose enfermedad por CMV si ésta se asociaba a síntomas, como por ejemplo fiebre, y focalidad si presentaba afectación de algún órgano. También se registró la necesidad de tratamiento contra el citomegalovirus, el cual se realizó con Ganciclovir (5 mg/kg/12h vía endovenosa).

Asimismo, se determinaron el número de infecciones fúngicas, el tipo y tratamiento de las mismas, así como las infecciones por protozoos.

5.4. PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN

Tras la aleatorización, se dividió la muestra en dos grupos terapéuticos:

-Grupo sin corticoides: Ciclosporina + Basiliximab.

-Grupo con corticoides: Ciclosporina + Basiliximab + corticoides.

Basiliximab (Simulect®): Todos los pacientes recibieron 20 mg endovenosos dentro de las 6h post-reperusión (día 0), administrando una segunda dosis de 20 mg endovenosos al cuarto día post-TH (día 4).

Ciclosporina (Sandimmun Neoral®): Se administró una dosis de 10 mg/kg/día vía oral o bien por sonda nasogástrica desde el primer día postoperatorio, repartidos en dos dosis cada 12 horas y tratando de alcanzar niveles terapéuticos según la determinación de la C₂. Se consideraron terapéuticos los niveles de C₂ entre 800-1200 ng/ml. Posteriormente, se ajustó la dosis de ciclosporina según la C₂, requiriendo niveles entre el primer y sexto mes de 800 ng/ml y posteriormente de 600 ng/ml.

Micofenolato (Cellcept®): En caso de presentar insuficiencia renal (creatinina >125 µmol/l) y tras excluir pancitopenia (hematocrito >26%, plaquetas >50.000/mm³, leucocitos >1000/mm³), se asoció Micofenolato a una dosis inicial de 2 g/día, tratando de alcanzar niveles entre 2,5-5 ng/l y reduciendo asimismo la dosis de Ciclosporina al 50%.

Corticoides (exclusivamente grupo con corticoides): Se administró una dosis de Metilprednisolona (500 mg vía endovenosa) antes de la reperusión. Posteriormente, se administraron 0,5 mg/kg/día de Metilprednisolona endovenosos o de Prednisona oral hasta el 5º día post-TH. Del 5º día al mes, se administraron 0,25 mg/kg/día de Prednisona oral, pasando a una dosis de 0,15 mg/Kg/día del mes al tercer mes, suspendiéndose posteriormente.

Para la monitorización de la inmunosupresión, se registraron diariamente la dosis de Ciclosporina, los niveles de C_2 , la creatinina, la dosis de Micofenolato y sus niveles hasta el día 15 post-TH. Posteriormente los controles fueron el día 30, el día 45 y finalmente de forma mensual o según indicación clínica.

Se registró el momento de retirada de los corticoides en los pacientes del grupo con corticoides y la dosis acumulada de los mismos. Asimismo, se registraron los casos de administración de corticoides en los pacientes del grupo sin corticoides y la causa de introducción de los mismos.

5.5. MANEJO DEL RECHAZO

Se sospechó el rechazo celular agudo ante una elevación de las transaminasas y/o los enzimas de colestasis, tras excluirse ecográficamente las lesiones biliares y las complicaciones vasculares; confirmándose siempre el diagnóstico mediante biopsia hepática según los criterios definidos en la *tabla 2.2.2.3.1*, realizándose asimismo, una gradación de la severidad según la clasificación de Banff³³ (*tabla 2.2.2.3.2*).

Una vez confirmado el diagnóstico, se realizó tratamiento de los episodios de rechazo clasificados como moderados o severos, ajustándose exclusivamente el tratamiento inmunosupresor basal en los casos leves. El tratamiento consistió en administrar "bolus" de Metilprednisolona (0,5g/24h en los pacientes VHC+ o 1g/24h en el resto de pacientes) vía endovenosa durante 3 días consecutivos. En el caso de una correcta respuesta, con recuperación de la función hepática, se continuó la pauta de inmunosupresión según el protocolo establecido inicialmente. Ante un rechazo cortico-resistente, definido como una persistencia de la disfunción hepática tras la administración de 3 "bolus" de corticoides, se convirtió a tratamiento con Tacrólimus a dosis de 0,1 mg/kg/día, tratando de alcanzar niveles entre 10-15 ng/ml. También se decidió

MATERIAL Y MÉTODOS

conversión en aquellos pacientes con dos episodios de rechazo a pesar de una correcta respuesta del segundo rechazo a los "bolus" de corticoides y en los casos de rechazo severo según los criterios histológicos.

Se registró el momento de aparición del episodio de rechazo, la severidad (leve, moderado o severo), el tratamiento (esteroides, aumento de la dosis de inmunosupresión, Micofenolato, conversión a Tacrólimus u otros), el índice de rechazos corticoresistentes y la evolución (resolución, pérdida del injerto, mejoría con disfunción o persistencia).

También se registraron los casos de rechazo crónico o ductopénico y su evolución. Del mismo modo, se confirmó el diagnóstico histológicamente según los criterios reflejados en la *tabla 2.2.3.3.1* y se clasificó según el esquema de Banff¹²⁰, tal como observamos en la *tabla 2.2.3.3.2*.

5.6. BIOPSIAS POR PROTOCOLO

En todos los pacientes, se realizó una biopsia post-reperfusión, determinándose el porcentaje de esteatosis macro y microvesicular, el grado de infiltración por polimorfonucleares, de colestasis, de dilatación sinusoidal, glucogenización, fibrosis y necrosis.

Por otro lado, con el objetivo de realizar un estudio exhaustivo de la recidiva del VHC, se realizaron biopsias por protocolo a todos aquellos pacientes con serología pre-TH positiva. Puesto que la recidiva del VHC es prácticamente universal y que sucede generalmente antes de los 6 meses, se decidió realizar la primera biopsia por protocolo a los 6 meses, repitiéndose la siguiente al año del trasplante y posteriormente con una periodicidad anual. Obviamente, se realizaron biopsias adicionales fuera del calendario en caso de precisarse por otros motivos o ante la sospecha clínica de recidiva fuera de los periodos establecidos. En cualquier caso, el diagnóstico de recidiva del VHC siempre

MATERIAL Y MÉTODOS

requirió una sospecha clínica confirmada histológicamente. En todos los casos se siguieron los mismos criterios histo-patológicos. Se valoró el momento de la recidiva, la actividad inflamatoria portal, la actividad lobulillar, el grado de fibrosis y la severidad según la clasificación de Scheuer¹¹⁸.

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Desde abril del año 2001 a septiembre de 2004, se reclutaron 240 pacientes. Durante dicho periodo, se excluyeron un total de 40 pacientes debido a las siguientes causas (*tabla 6.1*):

Criterio de exclusión	Casos
Retrasplante	21
Trasplante renal asociado	6
Hepatitis fulminante	4
Virus de la inmunodeficiencia humana	4
Hepatitis autoinmune	3
Alta sospecha de no cumplimiento	1
Trasplante renal previo	1

Tabla 6.1. Pacientes excluidos.

De ese modo, se incluyeron 200 pacientes, los cuales fueron aleatorizados. Se excluyeron 2 pacientes tras la aleatorización debido a incumplimiento del protocolo, por lo que finalmente se analizaron 198 pacientes. De éstos, 96 pacientes fueron asignados de forma aleatoria al grupo sin corticoides, mientras que 102 fueron asignados del mismo modo al grupo con corticoides (*figura 6.1*).

Abril 2001-Septiembre 2004

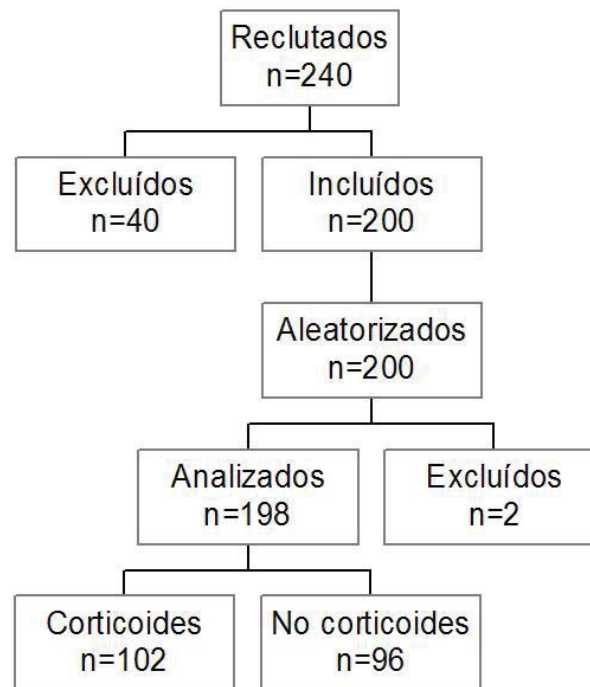


Figura 6.1. Muestra.

6.1.1. Homogeneidad

Los grupos fueron homogéneos en cuanto a edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular pre-TH, con lo cual puede concluirse que tras la aleatorización, se obtuvieron grupos comparables (*tabla 6.1.1*).

RESULTADOS

	Corticoides	No Corticoides	p
Edad (años)	55,4±8,3	52,9±9,5	0,06
Sexo (H/M), n(%)	80(78)/22(22)	75(78)/21(22)	0,96
IMC (kg/m²)	26,7±3,7	26,5±4,2	0,45
Peso (kg)	74,8±11,1	73,4±13,3	0,29
Tabaquismo n(%)	34(37)	33(37)	0,92
Exenolismo n(%)	48(51)	51(55)	0,61
TA media (mmHg)	92,5±19,3	91,1±16,8	0,60
HTA preTH n(%)	11(11)	6(6)	0,25
DM preTH n(%)	28(28)	21(22)	0,36
Insulina preTH n(%)	17(17)	12(13)	0,41
ADOs preTH n(%)	8(8)	3(3)	0,16

Tabla 6.1.1. Datos epidemiológicos pre-TH.

H/M: Hombre/Mujer. IMC: Índice de masa corporal. TA: Tensión arterial. mmHg: Milímetros de mercurio. HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus. ADOs: Antidiabéticos orales.

6.1.2. Datos pre-TH

Al realizar el análisis de la indicación del trasplante según el tipo de hepatopatía, cabe destacar que la causa más frecuente fue el hepatocarcinoma, seguida muy de cerca por la hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C y la cirrosis enólica (*tabla 6.1.2.1*). No se hallaron diferencias entre los dos grupos ($p=0,77$). Entre otras causas de indicación, cabe mencionar diversos casos de polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) y algún caso de cirrosis hepática criptogénica. La duración de la hepatopatía hasta el TH fue de $7,4\pm 6,7$ años en el grupo con corticoides, respecto a $6,8\pm 6$ años en el grupo que no recibió corticoides, sin diferencias significativas entre ellos ($p=0,64$).

RESULTADOS

	Corticoides	No Corticoides	p
Cirrosis enólica n(%)	29(28)	26(27)	0,77
Cirrosis VHC n(%)	20(20)	26(27)	
Cirrosis VHB n(%)	7(7)	4(4)	
Cirrosis VHD n(%)	1(1)	2(2)	
Hepatocarcinoma n(%)	34(33)	29(30)	
Otras n(%)	11(11)	9(10)	

Tabla 6.1.2.1. Indicaciones de trasplante.

VHC: Virus de la hepatitis C. VHB: Virus de la hepatitis B. VHD: Virus de la hepatitis D.

Para valorar la gravedad de la hepatopatía se usaron los índices según la escala de Child-Pugh y la clasificación de la UNOS (*United Network for Organ Sharing*), destacando un grado de disfunción hepática similar en ambos grupos (*tabla 6.1.2.2*), sin diferencias independientemente de la medida de clasificación.

Clasificación	Corticoides	No corticoides	p
Child-Pugh			
Child A n(%)	21(22)	24(26)	0,44
Child B n(%)	47(48)	47(52)	
Child C n(%)	29(30)	20(22)	
UNOS			
UNOS 1 n(%)	1(1)	0(0)	0,28
UNOS 2a n(%)	0(0)	0(0)	
UNOS 2b n(%)	27(28)	20(21)	
UNOS 3 n(%)	67(71)	73(79)	

Tabla 6.1.2.2. Gravedad de la hepatopatía.

RESULTADOS

Al realizar una estratificación según el VHC, obviamente la distribución del mismo fue homogénea en ambos grupos, destacando un porcentaje global del 44%, tal como refleja la *tabla 6.1.2.3*, en la cual también observamos viremias pre-TH del VHC similares y una mayor prevalencia del genotipo 1b. Cabe comentar que en 2 pacientes del grupo con corticoides y en 3 pacientes del grupo sin corticoides no se pudo determinar el genotipo del VHC debido a que presentaban en ese momento una carga viral indetectable. En ambos grupos destaca una elevada positividad para el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (EBV).

	Corticoides	No corticoides	p
Serología VHC + n(%)	45(44)	43(45)	0,92
RNA VHC	752729,2±1043954	871359,7±1255688	0,77
Genotipo VHC (1a/1b/1c/2a/otros)	4/37/0/1/1	8/29/1/2/0	0,3
HbsAg + n(%)	12(12)	7(7)	0,28
DNA VHB n(%)	1(1)	1(1)	1
Anti-HBc + n(%)	24(24)	30(32)	0,24
HbeAg + n(%)	3(4)	1(1)	0,62
VHD + n(%)	3(4)	2(3)	1
CMV + n(%)	83(82)	82(85)	0,54
EBV + n(%)	84(89)	82(93)	0,36

Tabla 6.1.2.3. Determinaciones virales pre-TH.

RNA VHC: Copias de ácido ribonucleico del VHC. HbsAg: Antígeno de superficie del VHB. DNA VHB: Determinación del ácido desoxiribonucleico del VHB positiva. Anti-HBc: Anticuerpos anti-core del VHB. HBeAg: Antígeno de la cubierta del VHB.

Tal como se observa en la *tabla 6.1.2.4*, no se hallaron diferencias significativas en referencia a los datos analíticos de función hepática ni renal entre ambos grupos previa al trasplante.

RESULTADOS

	Corticoides	Sin corticoides	p
ALT ($\mu\text{kat/L}$)	1,1 \pm 1,3	1,2 \pm 1,1	0,11
AST ($\mu\text{kat/L}$)	1,2 \pm 1,2	1,4 \pm 1,1	0,10
Bilirrubina ($\mu\text{mol/l}$)	40,3 \pm 42,6	41,5 \pm 32,8	0,53
Albúmina (g/l)	38 \pm 43,5	33,5 \pm 6,4	0,89
GGT ($\mu\text{kat/L}$)	1,4 \pm 1,3	1,4 \pm 1,3	0,26
FA ($\mu\text{kat/L}$)	2,3 \pm 1,3	2,4 \pm 2,5	0,36
Tiempo de protrombina (razón)	3,5 \pm 11,2	2,3 \pm 7	0,41
Urea (mmol/l)	8,8 \pm 10	7,8 \pm 6,1	0,95
Creatinina ($\mu\text{mol/l}$)	95,1 \pm 42,5	88,4 \pm 24,9	0,43

Tabla 6.1.2.4. Analítica pre-TH.

ALT: Alanin-aminotransferasa (valores normales hasta 0,73 $\mu\text{kat/L}$). AST: Aspartato-aminotransferasa (valores normales hasta 0,50 $\mu\text{kat/L}$). GGT: Gamma-glutamiltanspeptidasa (valores normales hasta 1,11 $\mu\text{kat/L}$). FA: Fosfatasa alcalina (valores normales hasta 1,5 $\mu\text{kat/L}$).

El perfil metabólico de los pacientes fue similar en ambos grupos, destacando unas cifras de lípidos y unas glucemias basales generalmente dentro de la normalidad (*tabla 6.1.2.5*).

RESULTADOS

	Corticoides	Sin corticoides	p
Colesterol total (mmol/l)	3,8±1,2	4,0±1,3	0,48
Colesterol HDL (mmol/l)	1,8±0,9	1,3±0,5	0,14
Colesterol LDL (mmol/l)	2,3±0,7	2±0,9	0,46
Triglicéridos (mmol/l)	0,9±0,4	1,0±0,5	0,32
Glucosa (mmol/l)	6,0±2,3	6,1±2,3	0,69
Hemoglobina glicosilada (%)	4,9±1,5	4,6±1	0,38

Tabla 6.1.2.5. Perfil metabólico pre-TH.

HDL: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. LDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

6.1.3. Datos del donante

Con respecto a los donantes, cabe decir que la edad media fue de 49,3±17,6 años (con un rango entre 17 y 79 años). En la mayor parte de casos (76%), se usó como solución de preservación la de Wisconsin (Belzer) en ambos grupos y el tiempo de isquemia fue similar, aproximadamente unas 7 horas. Tampoco hubo diferencias en relación con la presencia de anticuerpos anti-core positivo en los donantes (*tabla 6.1.3*).

RESULTADOS

	Corticoides	Sin corticoides	p
Edad donante (años)	51,0±17,8	47,5±17,3	0,15
Tiempo de isquemia (minutos)	457,7±145,4	438,1±166,1	0,19
Líquido de preservación			
Belzer n(%)	79(77)	71(74)	0,18
Celsior n(%)	14(14)	21(22)	
Otros n(%)	9(9)	4(4)	
Anti-HBc+ n(%)	13(15)	6(7)	0,08

Tabla 6.1.3. Características de los donantes.

6.2. EVOLUCIÓN POST-TH

En la *tabla 6.2* se detalla la evolución intra y postoperatoria. Durante la cirugía, se transfundieron concentrados de hematíes (CH) en el 58% de los pacientes, con una media de 4,2±4,3 CH, sin diferencias entre ambos grupos. Tampoco existieron diferencias en la administración de otros hemoderivados. Las horas de ventilación mecánica también fueron similares. Cabe comentar una tendencia a mayor incidencia de disfunción primaria del injerto en los pacientes que no recibieron corticoides (6% vs 1%), sin alcanzar la significación estadística. Por otra parte, el número de casos con fallo primario fue similar en ambos grupos. En referencia a la necesidad de hemodiálisis durante el postoperatorio, no se hallaron diferencias, así como en la duración de la misma. La tasa de reintervención fue baja y similar en ambos grupos, destacando el hemoperitoneo como la causa más frecuente. La estancia hospitalaria media en ambos grupos fue similar (16,4±10,8 días), con una estancia en cuidados intensivos de 5,1±5,5 días, sin diferencias entre ellos. La mortalidad hospitalaria fue baja (3%), sin diferencias significativas entre los dos grupos.

RESULTADOS

	Corticoides	Sin corticoides	p
Transfusión CH n(%)	64(63)	51(53)	0,17
nº CH intraoperatorios (rango)	3,9±2,7 (1-12)	4,6±5,7 (1-40)	0,65
nº UPFC intraoperatorios (rango)	5,8±4,7 (2-19)	22,1±99,2 (1-600)	0,88
nº Plaq intraoperatorias (rango)	8,3±4,6 (1-24)	8,9±4,9 (1-25)	0,73
Horas de ventilación mecánica	24,1±76	24,4±52,8	0,42
Disfunción primaria n(%)	1(1)	6(6)	0,06
Fallo primario n(%)	1(1)	3(3)	0,36
Hemodiálisis n(%)	6(6)	3(3)	0,50
Días Hemodiálisis	11,5±12,5	23,5±30,4	0,62
Reintervención n(%)	7(7)	5(5)	0,63
Causas de reintervención			
Hemoperitoneo n(%)	4(57)	5(100)	0,20
Otras n(%)	3(43)		
Días estancia hospitalaria (rango)	15,9±11,4 (5-65)	16,9±10,2 (7-52)	0,19
Días estancia intensivos (rango)	4,9±5 (2-35)	5,4±5,9 (1-43)	0,27
Muerte hospitalaria n(%)	4(4)	1(1)	0,37

Tabla 6.2. Evolución post-TH.

CH: Concentrados de hematíes. UPFC: Unidades de plasma fresco congelado. Plaq: Bolsas de plaquetas.

6.3. INMUNOSUPRESIÓN

En la *tabla 6.3.1* se detallan los datos en relación con las dosis y niveles plasmáticos de ciclosporina. No se observaron diferencias en las dosis administradas durante los primeros 15 días en los dos grupos. En ambos grupos se ajustó la dosis según los niveles de ciclosporina a las 2 horas de su administración (C_2), tratando de alcanzar niveles entre 800-1200 $\mu\text{g/l}$ y ajustándola también según la función renal. Los niveles alcanzados en ambos grupos fueron similares, superando la cifra deseable según la C_2 en un 88% de los casos durante los primeros 15 días, con una media de $956,2 \pm 344,9$.

	Corticoides	Sin corticoides	p
Dosis ciclosporina (mg)	665,2 \pm 243,8	730,7 \pm 287,8	0,2
Dosis ciclosporina ajustada/peso (mg/Kg)	9,1 \pm 3,5	10,0 \pm 3,6	0,07
Niveles C_2 (ng/ml)	967,5 \pm 365	944,5 \pm 324,4	0,65
Niveles $C_2 >800$ ng/ml n(%)	89(87)	86(90)	0,61

Tabla 6.3.1. Ciclosporina.

C_2 : Ciclosporina a las 2 horas de la administración. Los datos hacen referencia a los primeros 15 días post-TH.

Tal como observamos en la *tabla 6.3.2*, 109 pacientes (el 55,1%) recibieron micofenolato (MMF) en algún momento. La media de días de uso del MMF fue de $107,4 \pm 114,6$ días, sin diferencias entre ambos grupos.

	Corticoides	Sin corticoides	p
MMF n(%)	58(57)	51(53)	0,6
Días con MMF	92,5 \pm 111	123 \pm 117,7	0,25

Tabla 6.3.2. Micofenolato.

RESULTADOS

En referencia a la prednisona, todos los pacientes del grupo con corticoides la recibieron, con una retirada media a los $140 \pm 76,2$ días. En la *figura 6.3.1* se observan las dosis medias iniciales y al trimestre del trasplante, así como las dosis acumuladas. El tratamiento con prednisona se mantuvo más allá del tercer mes en 21 pacientes (21%).

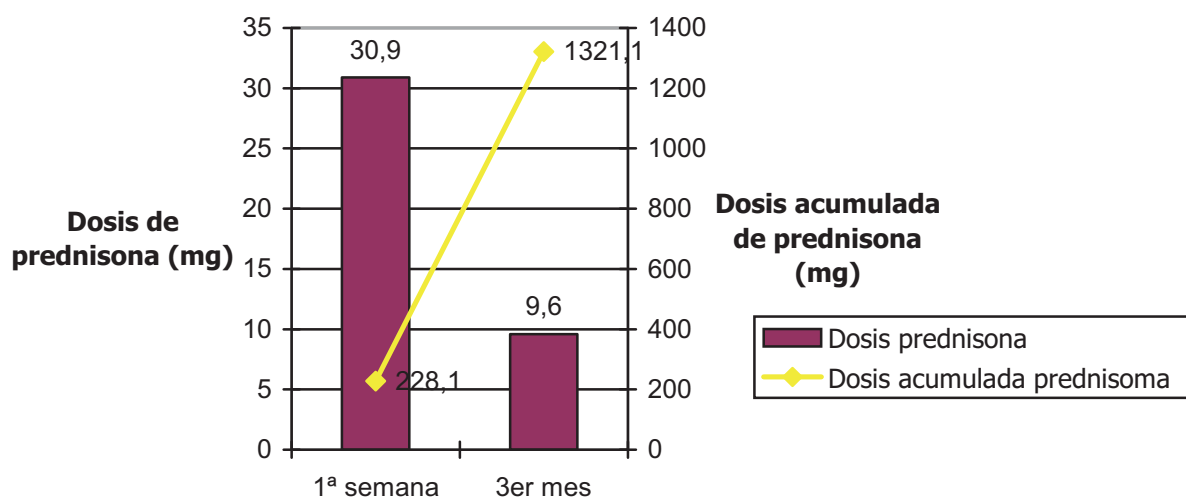


Figura 6.3.1. Dosis de prednisona en grupo con corticoides.

Por otro lado, en el grupo sin corticoides se introdujo la prednisona en un 29% de casos (28 pacientes). La causa fue un rechazo en 15 casos (54%), mientras que en 13 casos (46%) se debió a otras causas (3 por dudas en la biopsia, 3 por toxicidad secundaria a la ciclosporina y el micofenolato, 2 hepatitis autoinmune, 2 ante la descompensación de una bronquitis crónica, 1 glomerulonefritis idiopática, 1 glioma de alto grado, 1 síndrome hemofagocítico). El momento de introducción medio fue el día $60,2 \pm 69,5$.

6.4. ANÁLISIS DEL OBJETIVO PRIMARIO

6.4.1. Rechazo agudo

Tras un seguimiento de 6 meses, se detectaron 30 casos de rechazo agudo (incidencia del 15%), todos ellos constatados mediante biopsia. En el grupo con corticoides se detectaron 13 casos de rechazo agudo (13%) y 17 casos en el grupo sin corticoides (18%). En la *tabla 6.4.1.1*, observamos que la incidencia fue similar, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,33$). También observamos que en la mayoría de casos se trató de episodios aislados en ambos grupos. Asimismo, destaca una tendencia a presentar de forma más precoz el primer episodio de rechazo en el grupo sin corticoides, aunque de forma no significativa ($p=0,06$).

		Corticoides	Sin corticoides	p
Incidencia de rechazo n(%)		13(13)	17(18)	0,33
nº episodios de rechazo	1	13(100)	15(88)	0,49
	2		2 (12)	
Latencia primer episodio de rechazo (días)		65,4±42,8	49,1±48,5	0,06

Tabla 6.4.1.1. Rechazo agudo.

En la *tabla 6.4.1.2* observamos que la mayor parte de rechazos fueron moderados, destacando que no se diagnosticó ningún episodio de rechazo grave. En la mayoría de casos, el tratamiento consistió en la administración de "bolus" de esteroides, aunque cabe mencionar que en 2 casos (12%), se observó una alteración de la función hepática y niveles infraterapéuticos de ciclosporina, aumentándose la dosis de la misma, con una respuesta favorable y confirmándose posteriormente que se trataba de un episodio de rechazo. Se

RESULTADOS

requirió conversión a tacrólimus en sólo 8 casos. Al analizar la evolución de los episodios de rechazo, en el 77% fue hacia la resolución. Tres pacientes con rechazo finalmente evolucionaron desfavorablemente, siendo éxitus y por tanto con pérdida del injerto, por diferentes causas. Uno de los casos, del grupo con corticoides, evolucionó a rechazo ductopénico y fue éxitus, mientras el segundo, perteneciente al mismo grupo, presentó una insuficiencia renal progresiva, siendo éxitus. El tercer caso, del grupo sin corticoides, también fue éxitus en el contexto de un cuadro séptico. El índice de rechazos cortico-resistentes fue similar entre ambos grupos.

	Corticoides	Sin corticoides	p
Gravedad n(%)			
Leve	4(31)	6(35)	0,69
Moderado	9(69)	11(65)	
Tratamiento n(%)			
No tratamiento o aumento de la CyA		2(12)	0,59
“Bolus” esteroides	9(69)	11(65)	
Conversión a tacrólimus	4(31)	4(23)	
Evolución n(%)			
Resolución	10(77)	13(76)	0,57
Mejoría con disfunción	1(8)	3(18)	
Pérdida del injerto	2(15)	1(6)	
Índice de cortico-resistentes n(%)	4(31)	4(24)	0,7

Tabla 6.4.1.2. Características del rechazo agudo.

Al analizar el subgrupo de pacientes VHC+ (*tabla 6.4.1.3*), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de rechazo ($p=0,38$). En relación con el número de episodios de rechazo, también se trató generalmente de episodios únicos. No se hallaron diferencias en cuanto a la latencia de presentación del primer episodio de rechazo.

RESULTADOS

		Corticoides	Sin corticoides	p
Incidencia de rechazo n(%)		7(16)	4(9)	0,38
nº episodios de rechazo n(%)	1	7(100)	4(100)	1
	2			
Latencia primer episodio de rechazo (días)		61,7±41,8	64,3±51,5	0,7

Tabla 6.4.1.3. Rechazo agudo en VHC+.

En referencia la gravedad de los rechazos (*tabla 6.4.1.4*), también destacan los episodios de intensidad moderada. Asimismo, observamos que no existen diferencias significativas en el tratamiento recibido según el grupo, aunque destaca un paciente del grupo sin corticoides (25%) que respondió a un aumento de la dosis de ciclosporina. Asimismo, la evolución de la mayoría de casos fue favorable, sin diferencias significativas entre los dos grupos. No se hallaron diferencias en cuanto a la resistencia al tratamiento con corticoides a los 6 meses en el subgrupo de VHC+.

RESULTADOS

	Corticoides	Sin corticoides	p
Gravedad n(%)			
Leve	1(14)	1(25)	1
Moderado	6(86)	3(75)	
Tratamiento n(%)			
No tratamiento o aumento de la CyA	0(0)	1(25)	0,7
“Bolus” esteroides	3(43)	1(25)	
Conversión a tacrólimus	4(57)	2(50)	
Evolución n(%)			
Resolución	4(57)	4(100)	0,66
Mejoría con disfunción	1(14)	0(0)	
Pérdida del injerto	2(29)	0(0)	
Índice de cortico-resistentes n(%)	4(57)	2(50)	1

Tabla 6.4.1.4. Características del rechazo agudo en VHC+.

Al analizar la incidencia de rechazo agudo en el subgrupo de pacientes VHC- (*tabla 6.4.1.5*), se halló un mayor número de episodios en el grupo de pacientes que no recibieron corticoides respecto a los que recibieron, diferencia que fue estadísticamente significativa. En la mayoría de casos también fueron episodios aislados y del mismo modo, se halló una tendencia a una presentación más precoz del primer episodio de rechazo en ausencia de tratamiento esteroideo, aunque sin alcanzar el rango de significación estadística.

RESULTADOS

		Corticoides	Sin corticoides	p
Incidencia de rechazo n(%)		6(11)	13(25)	0,05
nº episodios de rechazo n(%)	1	6(100)	11(85)	1
	2		2(15)	
Latencia primer episodio de rechazo (días)		69,7±47,4	44,5±48,7	0,08

Tabla 6.4.1.5. Rechazo agudo en VHC-.

En el subgrupo VHC-, también hallamos un elevado porcentaje de episodios de intensidad moderada (*tabla 6.4.1.6*). La mayoría de pacientes también respondió al tratamiento con "bolus" de esteroides, destacando sólo 2 pacientes (15%) del grupo sin esteroides que requirieron conversión a tacrólimus y un paciente (8%) del mismo grupo que sólo precisó aumentar la dosis de ciclosporina. La evolución también fue favorable en ambos grupos, sin diferencias significativas. Del mismo modo, la mayoría de pacientes VHC- fueron sensibles al tratamiento con corticoides.

RESULTADOS

	Corticoides	Sin corticoides	p
Gravedad n(%)			
Leve	2(33)	5(38)	1
Moderado	4(67)	8(62)	
Tratamiento n(%)			
No tratamiento o aumento de la CyA	0(0)	1(8)	0,68
“Bolus” esteroides	6(100)	10(77)	
Conversión a tacrólimus	0(0)	2(15)	
Evolución n(%)			
Resolución	6(100)	9(69)	0,67
Mejoría con disfunción	0(0)	3(23)	
Pérdida del injerto	0(0)	1(8)	
Índice de cortico-resistentes n(%)	0(0)	2(15)	1

Tabla 6.4.1.6. Características del rechazo agudo en VHC-.

6.4.2. Rechazo ductopénico

En referencia a la incidencia de rechazo crónico o ductopénico, en la *tabla 6.4.2* observamos que fue bastante baja (un total de 4 casos), lo cual representa una incidencia del 2%. Por otro lado, la evolución de los mismos fue generalmente desfavorable (75% de éxitus). Cabe mencionar que todos los casos de rechazo crónico se dieron en pacientes con VHC+ y que los casos que presentaron un rechazo ductopénico establecido fueron los que fallecieron. En los 4 casos, el tratamiento consistió en una conversión a tacrólimus. No se realizó retrasplante en ninguno de los casos.

		Corticoides	No corticoides	p
Rechazo crónico n(%)	Sospecha		1(1)	0,42
	Establecido	1(1)	2(2)	
	No	101(99)	93(97)	
Evolución n(%)	Mejoría		1(33)	1
	Exitus	1(100)	2(67)	

Tabla 6.4.2. Rechazo crónico.

6.4.3. Supervivencia

Respecto a la evolución de los pacientes (*tabla 6.4.3.1*), cabe destacar que la supervivencia global a los 6 meses fue del 92%, sin diferencias entre ambos grupos (*figura 6.4.3.1*). En relación con las causas de mortalidad, destaca su diversidad y la ausencia de diferencias entre los dos grupos.

RESULTADOS

		Corticoides	Sin corticoides	p
Evolución n(%)	Vivo	91(89)	91(95)	0,15
	Muerto	11(11)	5(5)	
Causa predisponente éxitus n(%)	Fallo primario	1(9)		0,71
	Vascular		1(20)	
	Sepsis	3(27)		
	Rechazo	1(9)	1(20)	
	Cardio-pulmonar o cerebral	2(19)	1(20)	
	Otras	3(27)	2(40)	
	No conocida	1(9)		
Causa éxitus n(%)	Hemorragia	1(9)		0,81
	Sepsis	2(18)	2(40)	
	Rechazo	1(9)		
	Recidiva hepatocarcinoma		1(20)	
	Insuficiencia renal	1(9)		
	Cardio-pulmonar o cerebral	5(46)	2(40)	
	Otras	1(9)		

Tabla 6.4.3.1. Evolución de los pacientes.

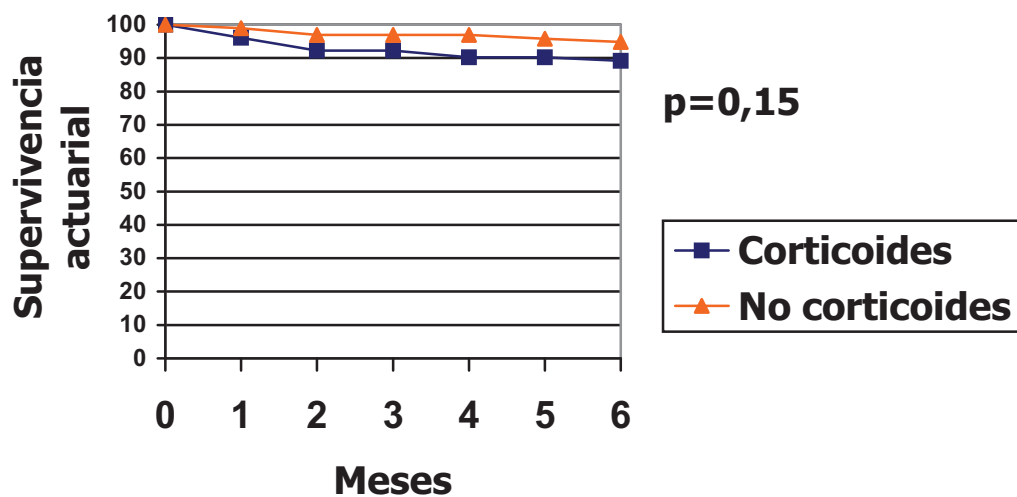


Figura 6.4.3.1. Supervivencia de los pacientes.

Por otro lado, al analizar la evolución de los injertos (*tabla 6.4.3.2 y figura 6.4.3.2*), la mayoría de injertos estaban funcionantes a los 6 meses (89%). La pérdida del injerto por trasplante fue baja (3%), correspondiendo el resto de pérdida de injertos a la mortalidad por otras causas. La mayoría de trasplantes fueron debidos a disfunción primaria.

		Corticoides	Sin corticoides	p
Evolución injerto n(%)	Funcionante	90(88)	87(91)	0,59
	Perdido	12(12)	9(9)	
Retrasplante n(%)	Sí	1(1)	5(5)	0,11
	No	101(99)	91(95)	
Causa rettrasplante n(%)	Fallo primario	1(100)	3(60)	1
	Vascular		2(40)	

Tabla 6.4.3.2. Evolución injertos.

Perdido: trasplante o éxitus.

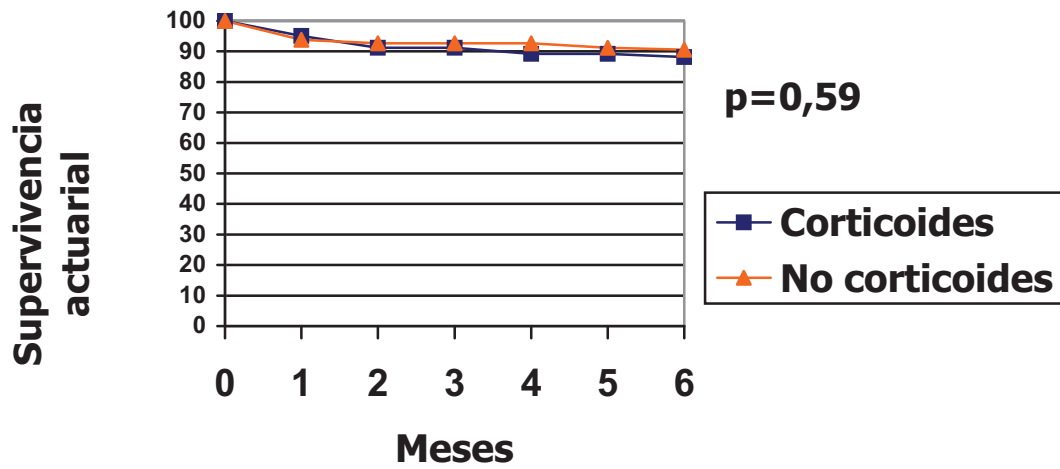


Figura 6.4.3.2. Supervivencia de los injertos.

Tal como observamos en la *figura 6.4.3.3*, la supervivencia actuarial después de un episodio de rechazo fue similar entre ambos grupos.

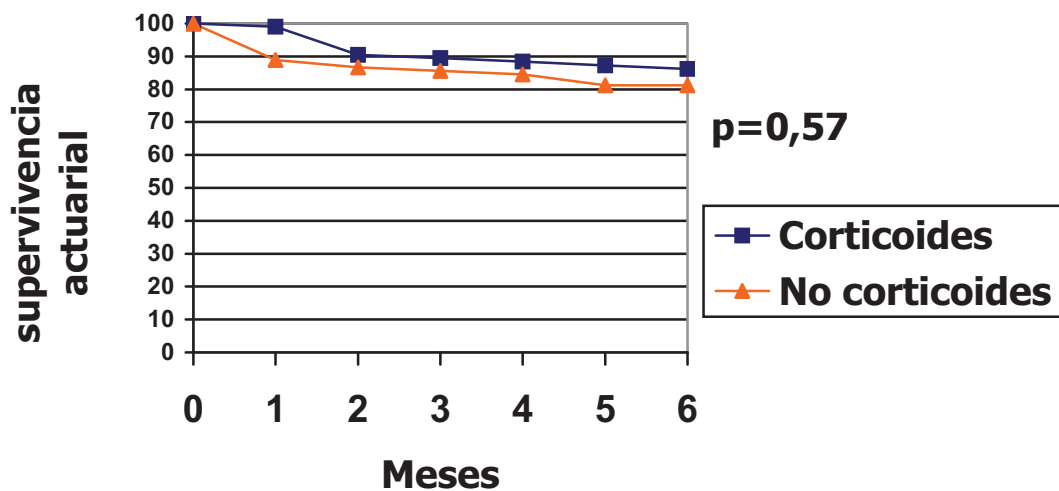


Figura 6.4.3.3. Supervivencia tras el primer episodio de rechazo.

RESULTADOS

Analizando de forma separada los pacientes según la serología VHC pre-TH, observamos que en el subgrupo de pacientes VHC+, la supervivencia en el grupo con corticoides fue del 87%, comparado con el 95% en el grupo sin corticoides, diferencia que no fue estadísticamente significativa (*figura 6.4.3.4*).

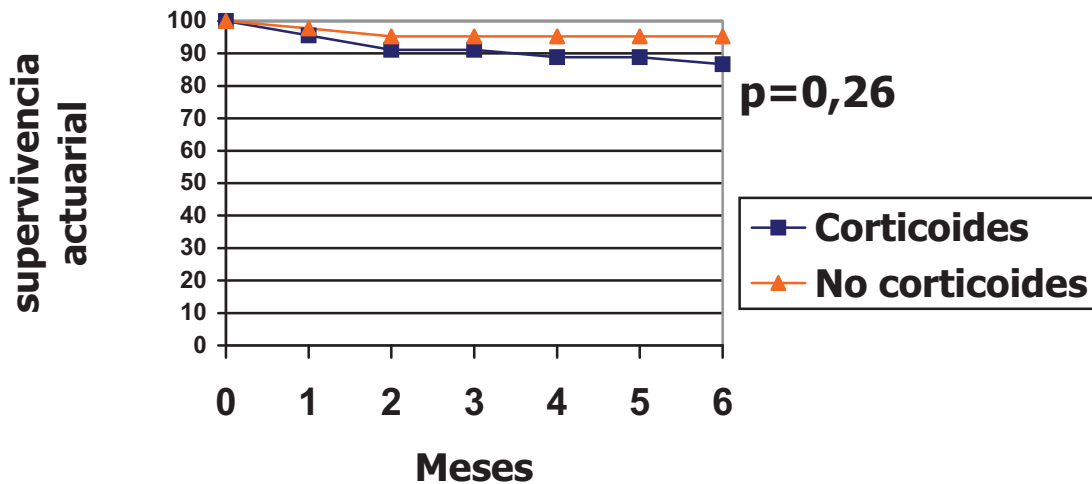


Figura 6.4.3.4. Supervivencia de los pacientes VHC+.

El análisis de la supervivencia tras un episodio de rechazo en el subgrupo de pacientes VHC+ (*figura 6.4.3.5*) nos muestra una supervivencia también menor que la global, siendo del 83% en el grupo con corticoides y del 90% en el grupo sin corticoides ($p=0,38$).

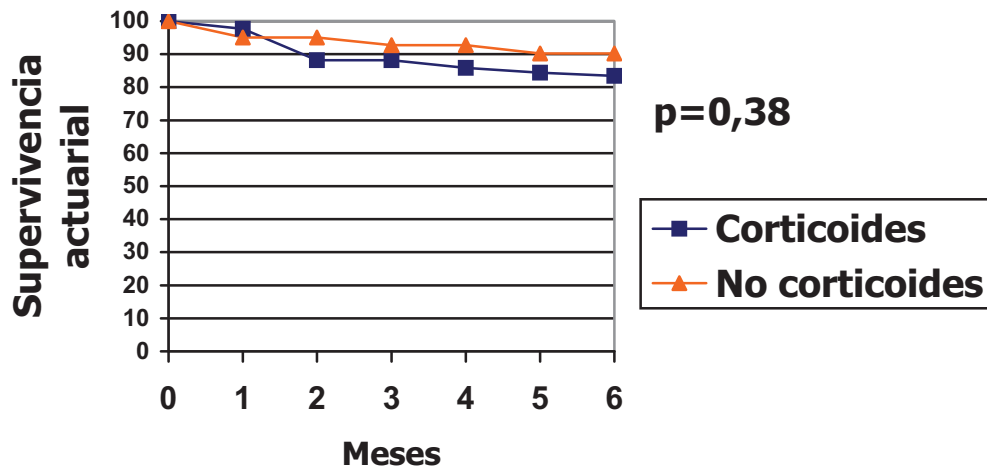


Figura 6.4.3.5. Supervivencia tras el primer episodio de rechazo en VHC+.

Al analizar el grupo de pacientes VHC-, hallamos una supervivencia en el grupo de corticoides del 91% y del 94% en el grupo sin corticoides ($p=0,72$), sin diferencias entre los grupos (*figura 6.4.3.6*).

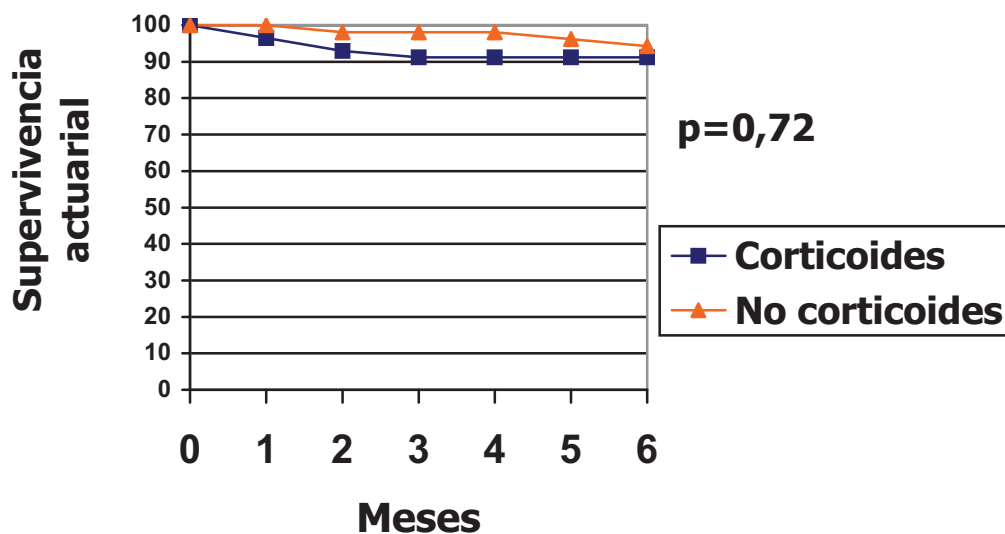


Figura 6.4.3.6. Supervivencia de los pacientes VHC-.

RESULTADOS

Cabe destacar que el subgrupo de pacientes VHC- que presentó algún episodio de rechazo presentó una menor supervivencia en el grupo sin corticoides respecto al grupo con corticoides (74% vs 89%, $p=0,04$) (figura 6.4.3.7).

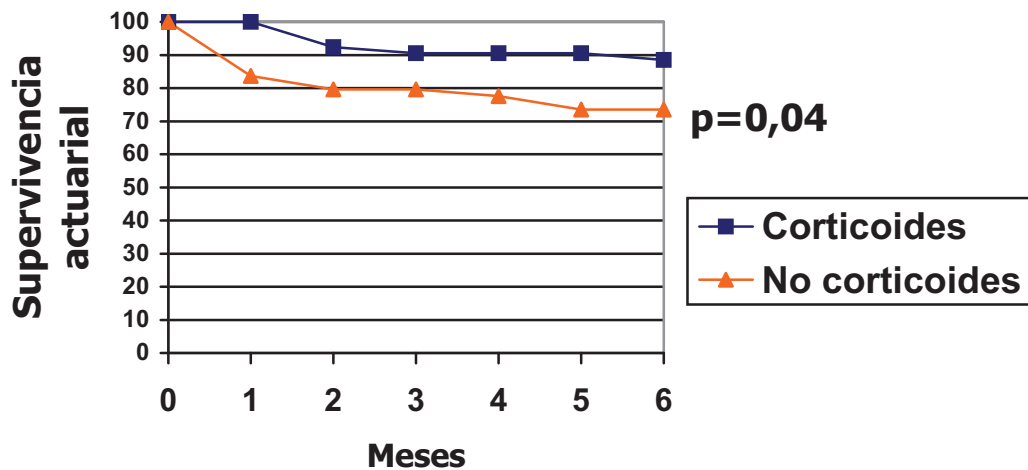


Figura 6.4.3.7. Supervivencia tras el primer episodio de rechazo agudo en VHC-.

6.5. ANÁLISIS DEL OBJETIVO SECUNDARIO

6.5.1. Infecciones

El análisis de las infecciones post-TH mostró que un 49% de los pacientes presentó en algún momento alguna infección. En el grupo con corticoides, 52 pacientes (51%) presentaron alguna infección, mientras que en el grupo sin corticoides fueron 45 pacientes (47%), sin diferencias significativas ($p=0,56$). La figura 6.5.1.1 muestra el porcentaje de pacientes según el número de infecciones presentados, observándose que el 50% de pacientes presentó más de un episodio infeccioso; el 54% de los pacientes del grupo con corticoides presentó más de una infección, respecto al 44% de los que no

RESULTADOS

recibieron ($p=0,36$). Asimismo, el 29% de los que recibieron corticoides presentaron más de 3 infecciones, respecto a un 22% de los que no recibieron ($p=0,46$). La media de infecciones fue de $2,1\pm 1,4$ para el grupo con corticoides y de $1,8\pm 1,1$ para el grupo sin corticoides ($p=0,28$).

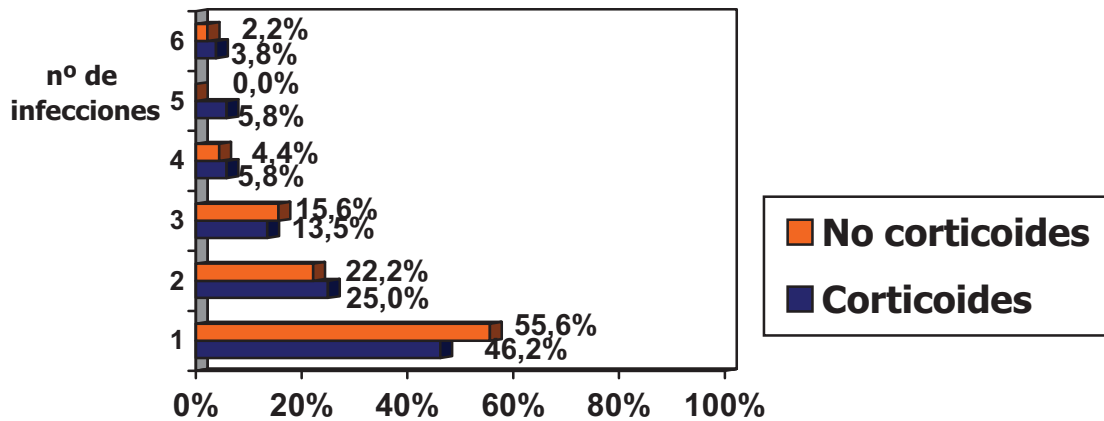


Figura 6.5.1.1. Número de infecciones.

En la *tabla 6.5.1.1* se muestra la distribución según la gravedad de los procesos infecciosos. No existen diferencias significativas en relación con la gravedad según el tratamiento recibido, pero se observa un mayor número de infecciones graves en el caso de tratarse del tercer episodio.

RESULTADOS

		Corticoides	Sin corticoides	p
Primer episodio n(%)	Leve	20(54)	10(46)	0,68
	Moderado	13(35)	8(36)	
	Grave	4(11)	4(18)	
Segundo episodio n(%)	Leve	8(33)	4(31)	1
	Moderado	11(46)	6(46)	
	Grave	5(21)	3(23)	
Tercer episodio n(%)	Leve	1(14)	4(36)	0,46
	Moderado	1(14)	3(28)	
	Grave	5(72)	4(36)	

Tabla 6.5.1.1. Gravedad de los episodios infecciosos.

En la *tabla 6.5.1.2* se observa que las infecciones más frecuentes fueron las bacterianas, presentes en un 40% de los casos (75 pacientes) y sin diferencias entre los dos grupos. Por otro lado, 43 pacientes (22%) presentaron alguna infección vírica, mientras que tan solo 12 pacientes (6%) presentaron alguna micosis.

	Corticoides	Sin corticoides	p
Infección bacteriana n(%)	44(43)	31(32)	0,12
Infección vírica n(%)	21(21)	22(23)	0,69
Infección fúngica n(%)	8(8)	4(4)	0,28

Tabla 6.5.1.2. Tipo de infecciones.

Las infecciones bacterianas se presentaron de media en el día $32,6 \pm 45,8$ para el grupo con corticoides, respecto al día $30,8 \pm 43,2$ en el grupo sin corticoides ($p=0,56$). El análisis de la localización de las infecciones bacterianas (*tabla 6.5.1.3*) muestra una importante heterogeneidad entre ambos grupos, aunque destacan las infecciones respiratorias e incisionales. En ese sentido, tal como se observa en la *tabla 6.5.1.2*, cabe destacar que el tratamiento con

RESULTADOS

corticoides supuso una clara predisposición al desarrollo de infecciones de herida quirúrgica. En referencia a las otras localizaciones, se diagnosticó un absceso hepático, una apendicitis, una diverticulitis, una flebitis supurada, un absceso esplénico, dos sepsis de origen biliar y dos síndromes febriles de origen no filiado.

	Corticoides	Sin corticoides	p
Incisional n(%)	10(33)	1(4)	0,06
Líquido ascítico n(%)	3(10)	1(4)	
Urinaria n(%)	4(13)	2(10)	
Respiratoria n(%)	7(23)	7(34)	
Catéter n(%)	2(7)	2(10)	
Otras n(%)	2(7)	7(34)	
No localizada n(%)	2(7)	1(4)	

Tabla 6.5.1.3. Localización de las infecciones bacterianas.

Con respecto a las infecciones víricas, no se hallaron diferencias en cuanto a la incidencia de infección por citomegalovirus (CMV) entre los dos grupos, presentándola un 11% de casos. Del mismo modo, la infección por virus herpes ocurrió en el 14% de casos sin diferencias (*tabla 6.5.1.4*).

	Corticoides	Sin corticoides	p
Citomegalovirus n(%)	14(14)	8(8)	0,23
Herpes n(%)	11(11)	16(17)	0,23

Tabla 6.5.1.4. Infecciones víricas.

RESULTADOS

Al analizar la infección por CMV (*tabla 6.5.1.5*), se observó que en la mayoría de ocasiones se trataba de una infección asintomática, sin diferencias significativas entre los dos grupos. La afectación sistémica tuvo lugar en un bajo porcentaje de casos, mientras que sólo se diagnosticó un caso con focalidad (esofagitis).

	Corticoides	Sin corticoides	p
No n(%)	88(86)	88(92)	0,65
Infección n(%)	10(10)	6(6)	
Focalidad n(%)	1(1)		
Enfermedad n(%)	3(3)	2(2)	

Tabla 6.5.1.5. Infección por citomegalovirus.

Se realizó un análisis de los pacientes que presentaban diabetes mellitus pre-TH, los cuales fueron 49 casos. Se halló que el 51% presentó en algún momento alguna infección. Mientras que en el grupo con corticoides fueron el 61% (17 pacientes), en el grupo sin corticoides fueron el 38% (8 pacientes), aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,12$).

En la *figura 6.5.1.2* observamos que tal como sucedía en el global, la mayoría de casos presentaron un único episodio infeccioso, aunque el 53% de los pacientes que recibieron corticoides presentaron más de una infección, mientras sólo un 25% de los que no recibieron corticoides ($p=0,23$) presentaron más de una infección. La media de infecciones fue de $2,3\pm 1,7$ para el grupo con corticoides y de $1,6\pm 1,2$ para el grupo sin corticoides ($p=0,26$).

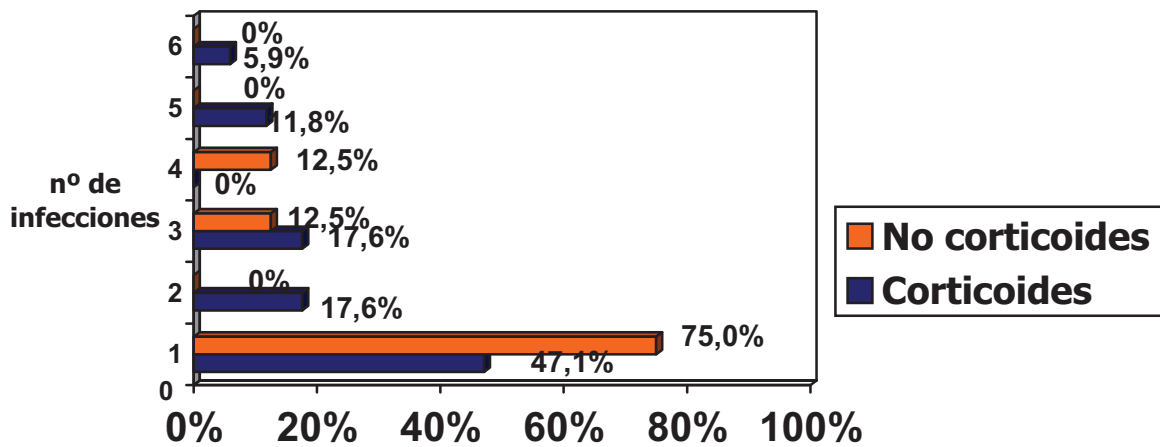


Figura 6.5.1.2. Número de infecciones en diabéticos pre-TH.

Del mismo modo, no se hallaron diferencias significativas en relación con la gravedad de los diversos episodios, aunque los episodios sucesivos también fueron más graves en ambos grupos (*tabla 6.5.1.6*) y destaca el hecho que no hubo ningún primer ni segundo episodio grave en pacientes sin corticoides.

		Corticoides	Sin corticoides	p
Primer episodio n(%)	Leve	8(61)	1(50)	1
	Moderado	4(31)	1(50)	
	Grave	1(8)	0(0)	
Segundo episodio n(%)	Leve	3(37)	1(50)	1
	Moderado	4(50)	1(50)	
	Grave	1(13)	0(0)	
Tercer episodio n(%)	Leve	0(0)	1(50)	0,4
	Moderado	0(0)	0(0)	
	Grave	3(100)	1(50)	

Tabla 6.5.1.6. Gravedad de los episodios infecciosos en diabéticos pre-TH.

RESULTADOS

Además del hecho que las infecciones bacterianas fueron las más frecuentes, un dato relevante fue el hallazgo de una mayor incidencia de infecciones bacterianas en los pacientes diabéticos pre-TH que recibieron tratamiento con corticoides (*tabla 6.5.1.7*). Por otro lado, 13 pacientes (27%) presentaron alguna infección vírica y solo 3 pacientes (6%) fúngica.

	Corticoides	Sin corticoides	p
Infección bacteriana n(%)	15 (54)	3 (14)	0,01
Infección vírica n(%)	7 (25)	6 (29)	0,78
Infección fúngica n(%)	2 (7)	1 (5)	1

Tabla 6.5.1.7. Tipo de infecciones en diabéticos pre-TH.

La media de presentación de las infecciones bacterianas en diabéticos pre-TH fue el día $40,9 \pm 54,5$ para el grupo con corticoides, respecto al día $82 \pm 96,2$ en el grupo sin corticoides ($p=0,83$). En la *tabla 6.5.1.8* vemos la distribución de las infecciones bacterianas en los diabéticos pre-TH, observándose un aumento de las infecciones incisionales y respiratorias en caso de tratamiento con corticoides.

	Corticoides	Sin corticoides	p
Incisional n(%)	5(50)	0(0)	0,18
Urinaria n(%)	1(10)	0(0)	
Respiratoria n(%)	3(30)	0(0)	
Otras n(%)	1(10)	2(100)	

Tabla 6.5.1.8. Localización de las infecciones bacterianas en diabéticos pre-TH.

No se hallaron diferencias en cuanto a la incidencia de los diferentes tipos de infecciones víricas, presentando una incidencia de infección por CMV del 14% y por virus herpes del 16% (*tabla 6.5.1.9*).

RESULTADOS

	Corticoides	Sin corticoides	p
Citomegalovirus	3 (11%)	4 (19%)	0,44
Herpes	5 (18%)	3 (14%)	1

Tabla 6.5.1.9. Infecciones víricas en diabéticos pre-TH.

Tal como sucedía en el global, en la *tabla 6.5.1.10*, observamos una baja incidencia de enfermedad y/o focalidad por el CMV en diabéticos pre-TH, sin diferencias entre grupos.

	Corticoides	Sin corticoides	p
No n(%)	25(89)	17(81)	0,51
Infección n(%)	3(11)	3(14)	
Focalidad n(%)	0(0)	0(0)	
Enfermedad n(%)	0(0)	1(5)	

Tabla 6.5.1.10. Infección por citomegalovirus en diabéticos pre-TH.

6.5.2. Complicaciones metabólicas

a) Hipertensión arterial (HTA)

La incidencia de hipertensión arterial inicial, es decir, durante el postoperatorio, fue significativamente superior en el grupo con corticoides respecto al grupo sin corticoides (*tabla 6.5.2.1*). A lo largo de los meses de seguimiento, el grupo con corticoides presentó mayor incidencia de hipertensión, pero reduciéndose las diferencias.

	Corticoides	Sin corticoides	p
HTA inicial n(%)	44(44)	24(25)	0,01
HTA mes 3 n(%)	43(46)	37(40)	0,41
HTA mes 6 n(%)	47(53)	40(44)	0,26

Tabla 6.5.2.1. Hipertensión arterial "de novo".

RESULTADOS

En la *figura 6.5.2.1* observamos las cifras de tensión arterial media tras el trasplante, destacando el hecho que fueron superiores en el grupo con corticoides ($102,4 \pm 11,6$ vs $97,8 \pm 13,1$), siendo dichas diferencias significativas a los 3 meses ($p=0,01$).

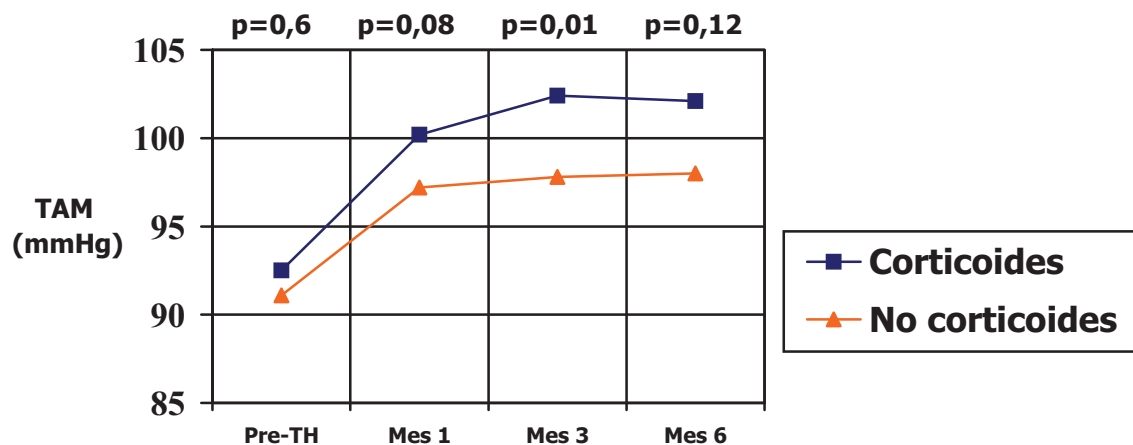


Figura 6.5.2.1. Evolución de la tensión arterial media.

En referencia a la gravedad de la hipertensión arterial, valorada en función del número de fármacos antihipertensivos, no se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos, destacando un control en la mayoría de casos con un fármaco y de forma muy excepcional con la necesidad de más de dos fármacos (*tabla 6.5.2.2*).

RESULTADOS

		Corticoides	Sin corticoides	P
Mes 1 n(%)	1	29(88)	17(90)	0,33
	2	4 (12)	1(5)	
	3	0(0)	1(5)	
Mes 3 n(%)	1	26(84)	21(75)	0,52
	2	5(16)	7(25)	
Mes 6 n(%)	1	30(86)	25(81)	0,86
	2	4(11)	5(16)	
	3	1(3)	1(3)	

Tabla 6.5.2.2. Número de fármacos antihipertensivos.

b) Diabetes mellitus (DM)

Tal como observamos en la *tabla 6.5.2.3*, la incidencia de diabetes mellitus "de novo" fue superior en los pacientes que recibieron tratamiento con corticoides, aunque no alcanzó la significación estadística. La posible diferencia se redujo a lo largo del tiempo. Asimismo, al valorar los pacientes con tratamiento con insulina, se hallaron resultados similares.

	Con corticoides	Sin corticoides	p
DM mes 1 n(%)	29(29)	17(18)	0,06
Insulina mes 1 n(%)	28(28)	16(17)	0,06
DM mes 3 n(%)	26(28)	18(19)	0,17
Insulina mes 3 n(%)	26(28)	17(18)	0,12
DM mes 6 n(%)	23(26)	17(19)	0,25
Insulina mes 6 n(%)	21(24)	16(18)	0,32

Tabla 6.5.2.3. Diabetes Mellitus post-TH.

DM: Pacientes con diabetes mellitus "de novo". Insulina: Pacientes en tratamiento con insulina.

RESULTADOS

En la *figura 6.5.2.2* observamos como los valores de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) fueron significativamente superiores al tercer mes post-TH en los pacientes que recibieron corticoides, diferencia que se redujo posteriormente.

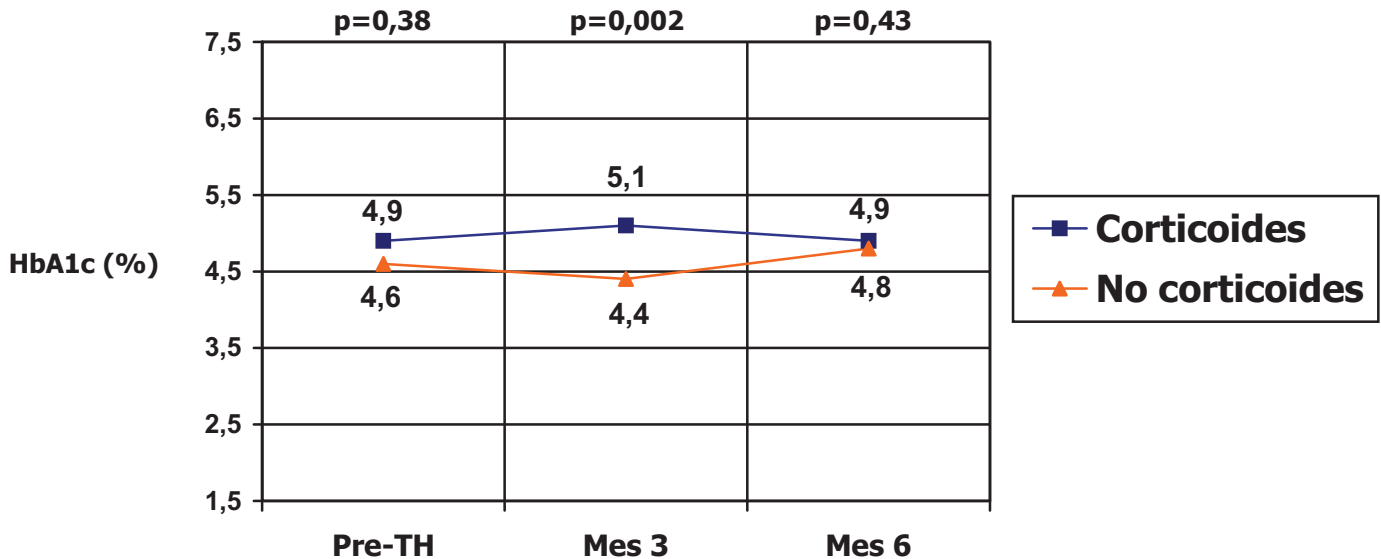


Figura 6.5.2.2. Evolución de la hemoglobina glicosilada.

c) Dislipemia y obesidad

En la *tabla 6.5.2.4*, observamos que no existieron diferencias significativas en términos de obesidad entre ambos grupos, valorada mediante el índice de masa corporal (IMC).

	Con Corticoides	Sin corticoides	p
IMC mes 3 (Kg/m ²)	25,4± 3,8	24,9±3,9	0,22
IMC mes 6 (Kg/m ²)	25,9±3,9	25,3± 4,6	0,66

Tabla 6.5.2.4. Índice de masa corporal post-TH.

RESULTADOS

En todo momento, los niveles plasmáticos de colesterol fueron superiores en el grupo con corticoides, alcanzando la significación estadística a los 3 meses (*figura 6.5.2.3*).

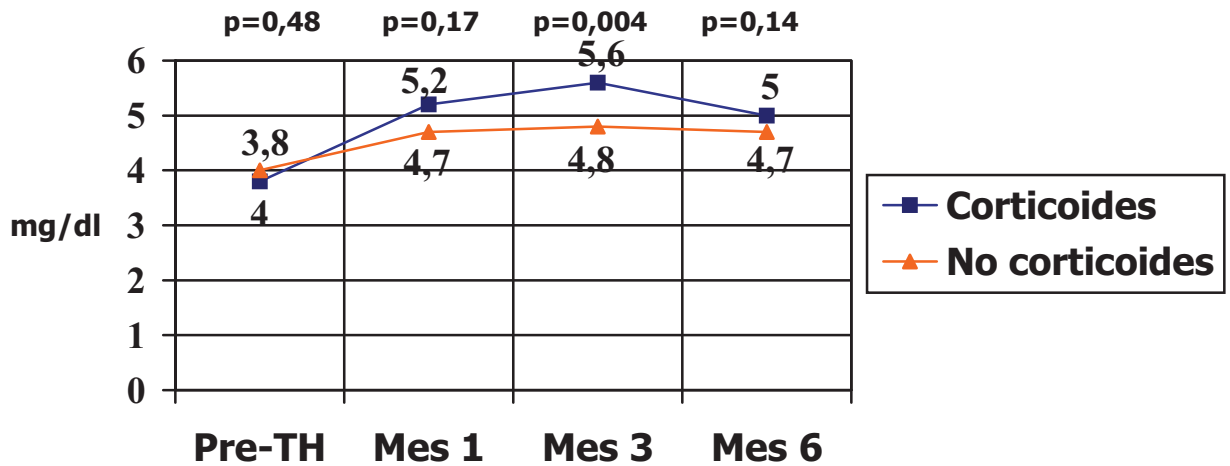


Figura 6.5.2.3. Evolución del colesterol plasmático.

Del mismo modo, en la *figura 6.5.2.4* observamos un incremento post-TH de los niveles de triglicéridos plasmáticos, hallándose valores significativamente superiores a los 3 meses en el grupo con corticoides.

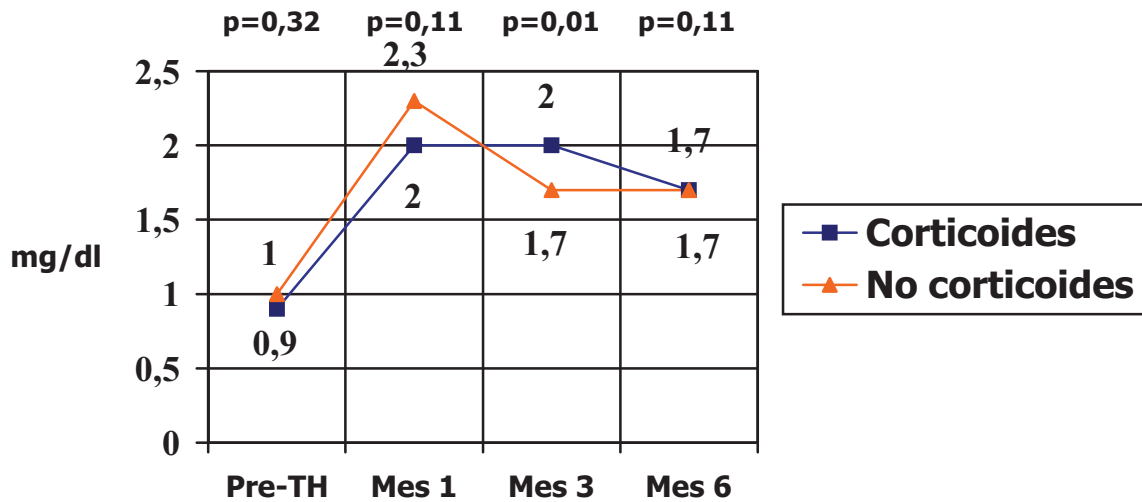


Figura 6.5.2.4. Evolución de los niveles de triglicéridos.

6.5.3. Otros efectos secundarios

En la *tabla 6.5.3.1* se observan las frecuencias de otros efectos secundarios. Cabe destacar que se halló un 44% de insuficiencia renal inicial y un 47% de forma mantenida, sin diferencias entre los dos grupos. Asimismo, tampoco se hallaron diferencias entre la incidencia de efectos secundarios neurológicos, gastrointestinales o de la hipertrofia gingival. Bajo el término de miscelánea, se agruparon otros efectos potencialmente relacionados con el tratamiento inmunosupresor, en los cuales tampoco se hallaron diferencias entre los grupos. Dicha miscelánea fue muy diversa, incluyendo casos de ginecomastia, hemólisis, impotencia, dermatitis, artromialgias, mielotoxicidad, hiperuricemia, edemas, glaucoma y osteoporosis, entre otros.

RESULTADOS

	Corticoides	Sin corticoides	p
Insuficiencia renal inicial n(%)	46(45)	40(43)	0,72
Insuficiencia renal mantenida (%)	51 (50)	41(43)	0,34
Neurológicos n(%)	27(27)	24(26)	0,92
Hipertrofia gingival n(%)	9(9)	15(16)	0,14
Gastrointestinales n(%)	18(18)	20(22)	0,5
Miscelánea n(%)	43(44)	41(43)	0,92

Tabla 6.5.3.1. Otros efectos secundarios

Al analizar la incidencia de tumores "de novo", se observó que todos los casos habían recibido tratamiento con corticoides (*tabla 6.5.3.2*). Se diagnosticaron dos carcinomas cutáneos (un escamoso y un basocelular), un carcinóide apendicular, una neoplasia de colon y una neoplasia de esófago.

	Corticoides	Sin corticoides	p
Incidencia de tumores de novo n(%)	5(5)	0(0)	0,06

Tabla 6.5.3.2. Neoplasias de novo.

6.5.4. Recidiva del VHC

Al analizar la incidencia de recidiva del VHC (*tabla 6.5.4.1*) en los pacientes con serología pre-TH positiva (n=88) podemos observar que fue muy frecuente, presentándola el 73% de los pacientes (n=64). No observamos diferencias en relación con la incidencia de la recidiva ni el momento de presentación según el tratamiento recibido.

RESULTADOS

	Corticoides	Sin corticoides	p
Recidiva del VHC n(%)	32(71)	32(74)	0,73
Momento de la recidiva (meses)	5,1±1,6	5±1,5	0,71

Tabla 6.5.4.1. Recidiva del VHC.

Al determinar el número de copias del VHC, se hallaron niveles claramente superiores al pre-TH en ambos grupos, sin diferencias entre ellos (*figura 6.5.4*).

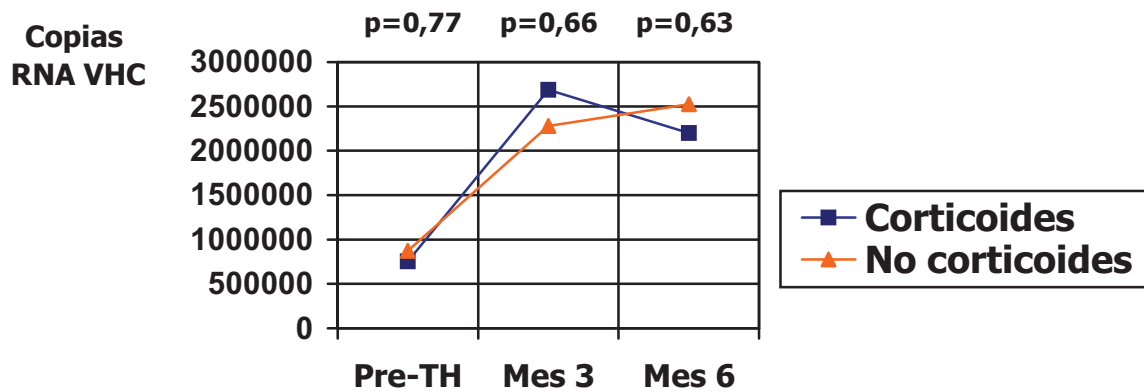


Figura 6.5.4. Viremia del VHC

En la *tabla 6.5.4.2* observamos los hallazgos histo-patológicos de los pacientes que presentaron recidiva del VHC. Cabe destacar que tampoco se hallaron diferencias significativas en relación con la actividad necro-inflamatoria según el tratamiento recibido. Sin embargo, al analizar la presencia de fibrosis según el tratamiento recibido, se halló una tendencia a presentar un mayor grado de fibrosis en caso de tratamiento con corticoides, aunque no de forma significativa (6% vs 16%, $p=0,24$).

RESULTADOS

		Corticoides	Sin corticoides	p
Actividad necro-inflamatoria n(%)	No	1(3)	1(3)	0,44
	Mínima	9(29)	13(37)	
	Leve	13(42)	12(34)	
	Moderado	4(13)	8(23)	
	Grave	4(13)	1(3)	
Actividad lobulillar n(%)	No	4(12)	4(11)	0,82
	Mínima	11(36)	14(40)	
	Leve	11(36)	14(40)	
	Moderado	5(16)	3(9)	
Fibrosis 6 meses n(%)	No	17(55)	16(46)	0,22
	Mínima	9(29)	17(49)	
	Leve	3(10)	2(5)	
	Moderado	2(6)	0(0)	

Tabla 6.5.4.2. Hallazgos histológicos en la recidiva del VHC.

7. DISCUSIÓN

7.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

La inclusión de los pacientes en el estudio se realizó en el momento de introducirlos en la lista de espera, una vez descartados los criterios de exclusión que a continuación consideraremos.

Los criterios de exclusión utilizados se decidieron en función de diferentes factores: En primer lugar, la cirrosis biliar primaria y las hepatopatías autoinmunes reciben corticoides como tratamiento de base con elevada frecuencia, por lo que no se consideró posible su aleatorización. Debido al estado de inmunosupresión de los pacientes con infección por el VIH, se excluyeron este tipo de pacientes ante un eventual aumento del riesgo de infecciones oportunistas que pudiese introducir un factor de sesgo en el estudio. Los pacientes sometidos a un trasplante o a un trasplante multiorgánico y las hepatitis agudas fulminantes presentan una gran diversidad de variables que podrían desembocar en factores de confusión, por lo que también se excluyeron dichos pacientes. Dado que la diferencia entre los dos grupos estriba en el régimen inmunosupresor, la elevada sospecha de no cumplimiento del mismo también supuso un criterio de exclusión.

Tras realizar la aleatorización según el sistema de sobres cerrados, se obtuvieron grupos comparables tanto en relación con los datos demográficos como con los factores de riesgo cardiovascular pre-TH. Así pues, podemos afirmar que la aleatorización fue correcta, permitiendo que la única diferencia entre los grupos consistiera en el tratamiento recibido. Cabe destacar que la gravedad de la hepatopatía, factor que puede influir en la evolución post-TH, fue similar entre ambos grupos. Asimismo, los datos metabólicos pre-TH, variables fundamentales en el análisis posterior, también fueron homogéneos.

Los datos del donante, así como los peroperatorios, fueron similares entre ambos grupos. Son de especial relevancia el tiempo de isquemia y la transfusión por su influencia ya conocida en la evolución posterior,

especialmente en el riesgo de infección^{198,199,200,201,202}. En ese sentido, el tiempo de isquemia medio en ambos grupos fue de 7 horas, mientras que la media de transfusión de hemoderivados fue de 4,2 concentrados de hematíes, 14,6 unidades de plasma y 8,6 bolsas de plaquetas, valores que se pueden considerar dentro de los estándares de calidad en el TH, siendo incluso inferiores a los referidos en muchas series recientes^{203,204,205}.

Respecto la evolución inmediata post-TH, cabe destacar la tendencia a mayor incidencia de disfunción primaria en el grupo sin corticoides, aunque sin significación estadística, y por tanto probablemente fruto del azar. Por otra parte, sólo 3 de los 6 pacientes del grupo con corticoides con disfunción primaria finalmente requirieron trasplante. Los factores más relacionados con la disfunción descritos en la literatura son el tiempo de isquemia, la edad del donante, y otros factores como la hipernatremia del donante o el grado de esteatosis del mismo²⁰⁶. No hay referencias en la literatura sobre la influencia de los corticoides en la disfunción. Dado que dentro de los objetivos de nuestro estudio no incluíamos el estudio de la disfunción, no se evaluaron muchos de los factores antes comentados. Por ello no es posible extraer más conclusiones respecto la influencia de los corticoides en la disfunción, tanto por el reducido número de casos, como por la imposibilidad de realizar un análisis multivariante con otros factores relevantes. Se realizó sin embargo un análisis "post hoc" incluyendo las variables disponibles (edad del donante, tiempo de isquemia, líquido de preservación, tratamiento con corticoides) y no se identificó ningún factor con influencia significativa en la incidencia de disfunción primaria.

La evolución de la hepatopatía VHC post-TH se consideró uno de los objetivos secundarios a analizar, pues es aún muy controvertido el papel de los corticoides de mantenimiento en la evolución de dicha hepatopatía post-TH. Para obtener un número similar de pacientes con serología pre-TH VHC+ y -, tanto en el grupo con corticoides como en el sin corticoides, se estratificó la aleatorización según dicha serología. Así pues, mediante esta aleatorización, de

los 88 pacientes VHC+, 45 fueron ubicados en el grupo con corticoides, y 43 al grupo sin corticoides.

Durante el seguimiento, se excluyeron únicamente dos pacientes por incumplimiento del protocolo.

7.2. ANÁLISIS DEL OBJETIVO PRIMARIO

El objetivo principal de nuestro estudio²⁰⁷ consistía en demostrar que un régimen de inmunosupresión sin corticoides es tan eficaz como el mismo régimen con corticoides en términos de rechazo y de supervivencia. El objetivo inicial y fundamental de la inmunosupresión es evitar el rechazo. Sin embargo, la influencia real de los corticoides en la incidencia de rechazo no ha sido demostrada en un estudio aleatorizado ni mucho menos en un metanálisis. Si bien las pautas clásicas de inmunosupresión requerían el uso de corticoides, ante la falta de inmunosupresores más selectivos y potentes, la situación actual probablemente permite utilizar pautas inmunosupresoras ajustadas a cada paciente, con la finalidad de reducir los efectos secundarios.

7.2.1. Rechazo

La incidencia de rechazo constituye una de las principales variables de nuestro estudio. Tal como observamos en la *tabla 2.2.2.2*, la incidencia de rechazo agudo ha ido disminuyendo progresivamente en el transcurso de la historia. En la actualidad, la incidencia de rechazo en la mayoría de estudios es del 20-30%^{28,29}. El primer paso para considerar una nueva pauta inmunosupresora con la finalidad de reducir los efectos secundarios y mejorar la supervivencia a largo plazo, es demostrar que dicha pauta como mínimo mantiene una incidencia de rechazo similar a la pauta habitual. Hay consenso actualmente en que el objetivo de la inmunosupresión es disminuir sus efectos secundarios, no reducir aún más la incidencia de rechazo, puesto que el factor determinante en la supervivencia y calidad de vida son los efectos secundarios,

especialmente infecciones, recidiva de la enfermedad primaria, factores de riesgo cardiovascular y neoplasias de novo. En segundo lugar, en la actualidad se considera que no es fundamental evitar el episodio de rechazo. Diversos estudios han sugerido que en el trasplante hepático, un episodio de rechazo no sólo no disminuye la supervivencia, sino que incluso puede aumentarla^{33,208,209,210,211}. Por otra parte, una sobreinmunosupresión para evitar el rechazo podría influir negativamente en la búsqueda de una posible tolerancia^{17,212}.

Así pues, ante los conocimientos actuales del rechazo y la amplitud de fármacos inmunosupresores disponibles, es de interés la búsqueda de nuevas pautas que permitan mantener la actual incidencia de rechazo, mejorando el manejo de las principales complicaciones existentes en los pacientes trasplantados, es decir, los efectos secundarios (infecciones y cardiovasculares), la recidiva del VHC y la búsqueda de la tolerancia. Entre estas posibles nuevas pautas, el primer factor que uno se plantea es la eliminación de los corticoides. El mantenimiento de los corticoides en las pautas inmunosupresoras es posiblemente más una herencia del pasado que una evidencia científica. Por otra parte, son bien conocidos por todos la amplitud de efectos secundarios en los que los corticoides están implicados. Debido a los mencionados efectos secundarios del tratamiento con corticoides presentes en las pautas clásicas, algunos grupos se plantearon inicialmente la retirada de los mismos tras 3-6 meses post-TH. Posteriormente otros investigadores trataron de analizar la posibilidad de una retirada precoz y finalmente, en los últimos años, se ha planteado la posibilidad de una ausencia total de tratamiento con corticoides tras el TH.

a) Retirada 3-6 meses: Antes del descubrimiento de los nuevos y potentes inmunosupresores, los corticoides formaban parte de la mayoría de protocolos post-TH, manteniéndose el tratamiento con los mismos de forma prolongada (generalmente de forma indefinida) o por lo menos durante un año^{111,112}. Durante la década de los 90, los estudios de Padbury (del grupo de

Birmingham)^{3,113}, demostraron que existía una sobreinmunosupresión en la mayoría de pacientes y que podían retirarse los corticoides a los 3 meses de forma segura. Antes del inicio de nuestro estudio, la retirada del tratamiento esteroideo entre los 3-6 meses era la pauta habitual en la mayoría de centros, incluido el nuestro^{110,111,114,115,116,258}.

b) Retirada precoz: Se han realizado diversos estudio con protocolos de retirada rápida del tratamiento esteroideo^{77,112,119,120}, en los que se administraban corticoides desde el trasplante, retirándolos rápidamente durante los primeros días. Los trabajos comprenden muestras entre 30 y 176 pacientes. Washburn¹¹² y Liu⁷⁷ realizaban un descenso rápido a partir del primer día post-TH, mientras que Pageaux¹¹⁹ y Moench¹²⁰ los retiraban el día 14, tras una semana de descenso rápido. Los resultados en términos de rechazo globalmente fueron contradictorios. Por un lado, Liu⁷⁷ halló una menor incidencia de rechazo en el grupo con retirada rápida de los corticoides. Sin embargo, este estudio presentaba la limitación de no tratarse de un estudio aleatorizado, de realizar una comparación con una cohorte histórica y de comparar grupos con protocolos de inmunosupresión muy variados, incluyendo basiliximab en uno de ellos. Por otro lado, tanto Washburn¹¹² como Pageaux¹¹⁹ hallaron una mayor incidencia de rechazo en el grupo de retirada rápida de los corticoides, mientras que Moench¹²⁰ no halló diferencias. Es posible que por mecanismo inmunológicos que desconocemos y que quizá estén relacionados con el fenómeno de migración de células dendríticas del donante^{15,213}. Hipotéticamente por los mecanismos implicados en los conceptos de rechazo y tolerancia, sea más contraproducente suspender rápidamente un tratamiento inmunosupresor instaurado que mantenerlo a medio o largo plazo.

b) Ausencia de corticoides post-TH: Posteriormente, ya con la idea de una ausencia total de tratamiento esteroideo, se realizaron diversos estudios, con la característica común de comparar un protocolo con corticoides respecto a uno sin corticoides^{121,122,123,124,125,187,214,259}. Si bien hay diversos trabajos en la literatura, hasta la actualidad sólo han sido publicados 7 trabajos prospectivos

aleatorizados evaluando la inmunosupresión sin corticoides. Las pautas utilizadas son diversas y el tamaño muestral no siempre suficiente (oscilan entre los 39 y 698 pacientes). Describimos someramente estos trabajos en la *tabla 7.2.1*. Los resultados de todos ellos sugieren que la incidencia de rechazo no aumenta en las pautas sin corticoides. Los trabajos de Tisone¹²¹, Eason^{124,214}, Boillot¹²³, Margarit¹²⁵ y Kato²¹⁵, no hallaron diferencias en cuanto a la incidencia de rechazo agudo en ausencia de tratamiento esteroideo; mientras que Pelletier¹²² halló una mayor incidencia de rechazo en el grupo sin corticoides, aunque ésta no alcanzó la significación estadística; y Filipponi¹⁸⁷ detectó una mayor incidencia estadísticamente significativa de rechazo demostrado por biopsia en el grupo sin corticoides, aunque no hubo diferencias en la incidencia de rechazo con necesidad de tratamiento. Sin embargo, las características de todos los trabajos expuestos no permiten obtener conclusiones definitivas.

Dos factores principales dificultan la valoración de los trabajos publicados hasta ahora. En primer lugar, el número de pacientes incluidos en la mayoría de ellos probablemente es insuficiente. Sólo el trabajo multicéntrico publicado por Boillot⁶⁹ incluyó un número suficiente de pacientes. El segundo factor que dificulta extraer conclusiones definitivas son las pautas inmunosupresoras utilizadas. Tal como mostramos en la *tabla 7.2.1*, la mayoría de pautas se basaron en tacrólimus. Además, en muchos de los estudios, la diferencia entre ambos grupos no consistió sólo en el uso de corticoides, utilizándose en muchos casos anticuerpos sólo en el grupo sin corticoides. El estudio de Boillot¹²³ presenta una elevada casuística, que lo hace muy valorable, pero sólo recibieron anticuerpos monoclonales el grupo sin corticoides. A pesar de estas limitaciones, todos estos estudios muestran incidencias de rechazo próximas al 30%, sin diferencias entre los grupos con o sin corticoides. Sin embargo, el trabajo de Pelletier¹²² mostró una tendencia a mayor incidencia de rechazo en el grupo sin corticoides; aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El número de pacientes incluido fue sólo 36 en cada grupo y no realizó una estratificación para el VHC, con lo cual se obtuvo un mayor número

de pacientes VHC+ en el grupo con corticoides de forma significativa, lo cual podría haber influido en los resultados, dadas las alteraciones generadas por el virus C en el sistema inmunológico^{171,216,217}. Por otro lado, Filipponi¹⁸⁷ estudió una muestra compuesta exclusivamente por pacientes VHC+, admitiendo una dificultad en el diagnóstico diferencial entre rechazo y la frecuente recidiva del virus, realizando por otro lado la monitorización de la inmunosupresión mediante C₀.

	Incidencia rechazo agudo (%)		Significación estadística	n	Pauta inmunosupresora
	Corticoides	No corticoides			
Washburn ¹¹²	7	25	No*	30	FK+MMF/daclizumab
Liu ⁷⁷	27	6		80	FK+MMF
Pageaux ¹¹⁹	24	38	Sí*	174	CyA+basiliximab
Moench ¹²⁰	35	48	No*	110	FK
Kato ²¹⁵	20	13	No*	39	FK+MMF/daclizumab
Tisone ¹²¹	72	72	No*	45	CyA+AZA
Pelletier ¹²²	14	25	No*	72	FK+MMF
Eason ^{124,214}	31	25	No*	119	FK+MMF/ATG
Boillot ¹²³	27	25	No*	698	FK+daclizumab
Margarit ¹²⁵	32	39	No*	60	FK
Filipponi ¹⁸⁷	24	39	Sí*	140	CyA+basiliximab+AZA

Tabla 7.2.1. Rechazo agudo según el tratamiento esteroideo.

*Estudio prospectivo y aleatorizado.

ATG: Globulina antitimocítica.

Nuestro estudio tiene la característica de ser el único estudio comparativo, prospectivo y aleatorizado realizado hasta el momento con un suficiente número de pacientes, basado en ciclosporina, añadiendo

micofenolato sólo en caso de nefrotoxicidad y en el cual la única diferencia entre ambos grupos estriba en el tratamiento con corticoides, con lo cual, las conclusiones que de él se derivan consideramos que nos permiten responder a la pregunta sobre la necesidad de los corticoides tras el TH. Se utilizó micofenolato temporalmente en prácticamente el 50% de los pacientes, sin diferencias entre ambos grupos y durante un tiempo similar. Así pues, el uso de micofenolato no tiene porque influir en la incidencia de rechazo entre ambos grupos. El porcentaje de utilización de micofenolato se correlaciona con la incidencia de insuficiencia renal observada.

Dada la ausencia de diferencias en la incidencia de rechazo agudo entre los dos grupos (*tabla 4.4.1.1 y tabla 4.4.1.3*), podemos concluir que en la población trasplantada hepática en general no son necesarios los corticoides para prevenir el rechazo agudo. Sin embargo, hay varios aspectos a comentar.

Uno de los hallazgos más relevantes de nuestro análisis, fue la mayor incidencia global de rechazo agudo detectada en los pacientes con VHC negativo pre-TH. Además este subgrupo presentó una incidencia de rechazo significativamente mayor en caso de no recibir tratamiento con esteroides (11% vs 25%, $p=0,05$). Cabe destacar que el subgrupo de pacientes VHC- que presentó algún episodio de rechazo presentó una menor supervivencia del injerto en el grupo sin corticoides respecto al grupo con corticoides (74% vs 89%, $p=0,04$) (*figura 6.4.3.7*).

No disponemos de una clara explicación para este fenómeno, especialmente considerando que existen diversos estudios con resultados contradictorios en este sentido^{143,187,218,219,220,221}, pero cabe la posibilidad de que esté relacionado con un mejor estado inmunológico en ausencia del virus C. Sin embargo, el menor tamaño muestral derivado del análisis por subgrupos puede haber influido, provocando un hallazgo sin una clara explicación biológica, sino debido al azar. Por un lado, los estudios llevados a cabo por McTaggart²¹⁸, o Gómez-Manero²¹⁹ demuestran una asociación positiva entre el VHC y la

incidencia de rechazo agudo, aunque dicha influencia podría estar sesgada por la mayor frecuencia de biopsias en este subgrupo de pacientes y la frecuente dificultad de realizar un diagnóstico diferencial entre recidiva del virus y rechazo. En ese sentido, cabe mencionar que tal como hemos comentado, Filipponi¹⁸⁷ observa resultados opuestos a los de nuestro trabajo, en el objetivo principal del estudio, con una mayor incidencia de rechazo en ausencia de corticoides en su población de VHC+. Sin embargo, los trabajos de Wiesner²²⁰, Neuberger¹⁴³ o Farges²²¹ describen una menor incidencia de rechazo agudo en los pacientes VHC+ respecto a otras etiologías. Por otro lado, según Charlton²⁰⁸ y Burton²²², la relación entre rechazo agudo y VHC+ no está clara, siendo un tema en controversia. Por tanto, aunque no poseemos una explicación definitiva para este fenómeno, en base a estos resultados, podemos concluir que en el subgrupo de pacientes VHC+, un protocolo de inmunosupresión sin corticoides es tan eficaz para prevenir el rechazo como la misma pauta con corticoides. Sin embargo, en los pacientes VHC-, no parece ventajoso utilizar una pauta de inmunosupresión sin corticoides y la presencia de un episodio de rechazo podría disminuir la supervivencia del injerto (*figura 6.4.3.7*).

Otro dato relevante del estudio es la baja incidencia global de rechazo. Una incidencia global de rechazo del 15% es inferior a la mayor parte de estudios publicados^{28,29,68,125}. Consideramos que estos resultados se pueden deber a dos factores: en primer lugar la monitorización de la CyA según los niveles de C₂ y en segundo lugar, el uso de basiliximab en la inducción.

La monitorización de los niveles de CyA mediante la C₂ ha demostrado una mejor correlación con la AUC, y especialmente con la incidencia de rechazo^{55,56,59}. Los estudios de Levy y cols mostraron una disminución del rechazo estadísticamente significativa con la monitorización con C₂. Trabajos del mismo grupo también destacaron la relevancia de alcanzar los niveles “target” de C₂ de forma precoz (el 5º día post-TH). De los trabajos previos sin corticoides que utilizaban CyA como anti-calcineurínico, ninguno realizaba monitorización con C₂, por lo que la incidencia de rechazo podría ser mayor.

Todos los pacientes del presente trabajo fueron monitorizados con niveles de C_2 , lo cual puede haber favorecido la baja incidencia de rechazo. La dosis de CyA, y especialmente los niveles de C_2 obtenidos, fueron similares entre ambos grupos, con una media de C_2 dentro del objetivo de 800-1200 ng/ml.

El segundo factor que podría explicar la baja incidencia de rechazo es la inducción con basiliximab. La administración del basiliximab ha demostrado reducir la incidencia de rechazo agudo tras el trasplante hepático sin incrementar los efectos secundarios^{73,75}.

En el grupo sin corticoides se administró prednisona en un 25% de casos, cosa que sucedió por causas distintas al rechazo en un 57% de los mismos. El momento de introducción de la prednisona medio fue el día $60,2 \pm 69,5$, mientras que el momento medio de presentación del primer episodio de rechazo en dicho grupo fue el día $49,1 \pm 48,5$ por lo cual, es poco probable que la administración de prednisona actuara como factor de confusión.

Finalmente, otro dato relevante fue el hecho de que en ausencia de tratamiento con corticoides, el primer episodio de rechazo tenía una tendencia a producirse de forma más precoz, aunque sin alcanzar la significación estadística. A pesar de ello, la presencia de dichos episodios más precoces no influyó en la gravedad, ni en la evolución o morbi-mortalidad asociada a los mismos. En nuestra serie, el momento medio de presentación del primer episodio de rechazo fue tras $56,2 \pm 46$ días del TH. En distintas series se han descrito latencias del primer episodio desde 15 a 45 días^{220,223,224}, algo más precoces que en nuestro estudio. Cabe destacar, que la diferencia en la latencia de presentación del primer episodio de rechazo según el tratamiento recibido sólo se observa en los pacientes VHC-. Asimismo, y aunque no alcanza el nivel de significación estadística, se observa una evolución peor de los episodios de rechazo en los pacientes VHC+ con corticoides, presentando un mayor número de rechazos cortico-resistentes (*tabla 4.4.1.4 y tabla 4.4.1.6*), lo cual sucede de

forma inversa en los pacientes VHC-. Cabe comentar que Boillot¹²³ también detectó un mayor número de rechazos cortico-resistentes de forma global en el grupo con corticoides.

7.2.2. Supervivencia

La supervivencia de los pacientes y de los injertos son variables fundamentales a considerar en nuestro estudio. En ese sentido, hemos analizado nuestras cifras comparándolas con las de estudios similares. En nuestra experiencia, la mortalidad inmediata (entendiéndola como la sucedida durante el ingreso o hasta 30 días post-TH) fue del 3% global, siendo del 4% en los pacientes que recibieron corticoides y del 1% en el grupo que no recibió ($p=0,37$). Al realizar el análisis a los 6 meses, se halló una mortalidad global del 8%, siendo del 11% en el grupo con corticoides y del 5% en el grupo sin corticoides ($p=0,15$). Las causas de mortalidad a los 6 meses fueron variadas y sin diferencias significativas según el tratamiento recibido. Estos datos sugieren que aunque podría existir una tendencia a una mayor supervivencia en ausencia de corticoides, dicha diferencia no resulta significativa. Estos resultados concuerdan con lo hallado en la mayoría de series de la literatura, dado que en la mayoría se observan resultados similares en términos de supervivencia^{77,119,120,123,124,214}. Algunos describen una supervivencia algo superior en los pacientes que no habían recibido tratamiento esteroideo^{112,121,187}, aunque en ningún caso dicha diferencia es significativa. De hecho, en prácticamente todos ellos, excepto en los de Pelletier¹²² y Margarit¹²⁵, la tendencia es hacia una menor mortalidad en ausencia de tratamiento esteroideo, lo cual nos hace pensar que quizá a largo plazo se hallen diferencias. En cualquier caso, las causas de mortalidad que se relacionan con el hecho de recibir un tratamiento esteroideo suelen tener una presentación más tardía, por lo cual es posible que observemos diferencias en ese sentido al realizar un análisis a largo plazo. Sin embargo, existen alteraciones inducidas por los corticoides con un efecto en la mortalidad a corto plazo. En ese sentido, las complicaciones infecciosas constituyen el paradigma. Los pacientes

sometidos a un TH presentan un riesgo aumentado de presentar procesos sépticos y una mayor mortalidad que la población general secundaria a los mismos^{225,226}. Por otro lado, las alteraciones metabólicas post-TH, especialmente la diabetes mellitus “de novo” mantenida, que se relaciona sobretodo con el desarrollo de infecciones, también tiene su impacto en la mortalidad post-TH²²⁷. El desarrollo de hipertensión e hipercolesterolemia de novo post-TH se han relacionado, al igual que en la población general, con un riesgo aumentado de eventos coronarios a largo plazo y una mayor mortalidad atribuible a los mismos^{153,156}. Por tanto, es presumible que aunque no hallamos diferencias en la mortalidad a corto plazo en nuestra serie, las diferencias en términos de la alteración transitoria del perfil metabólico y las infecciones impliquen una diferencia en la mortalidad a medio-largo plazo.

En relación con los injertos, tampoco hallamos diferencias en términos de retrasplante entre los grupos, destacando la disfunción primaria como principal causa. Sin embargo, el grupo de Pelletier¹²² halló una mayor incidencia de retrasplante en los pacientes que no recibieron corticoides. En nuestro estudio, a pesar de observar una mayor incidencia de disfunción primaria en ausencia de corticoides, ésta no implicó una mayor pérdida del injerto por fallo primario o muerte secundaria a la disfunción.

A pesar que la mayoría de episodios de rechazo agudo evolucionaron de forma favorable, la presencia de un episodio de rechazo agudo implicó un aumento del riesgo de mortalidad, por lo que aunque en la actualidad el rechazo no constituya una de las preocupaciones principales de los grupos de trasplante como antaño, no hay que olvidar este aspecto. Si bien estudios previos refieren una ausencia de influencia del episodio de rechazo en la supervivencia global^{33,208,209,210,211}, esto no se confirma según nuestros resultados. El rechazo en sí no es causa directa de mortalidad, pero parece influir en la supervivencia posterior. Una vez más, esto es especialmente relevante en el grupo de pacientes VHC- que no recibieron corticoides, en los

cuales el rechazo no sólo es más frecuente, sino que además influye de forma más importante en la supervivencia tras un episodio de rechazo.

En definitiva, tras considerar el análisis de la variable principal, es decir, nuestros resultados en términos de rechazo y supervivencia, pensamos que:

Los corticoides se pueden evitar de forma segura en los pacientes trasplantados VHC+, dado que su ausencia no aumenta el riesgo de rechazo agudo y su uso se relaciona con una peor evolución de los episodios de rechazo, entre otras complicaciones. Sin embargo, no parece ventajosa la pauta de inmunosupresión estudiada sin corticoides en el subgrupo de pacientes VHC-, en los cuales es probable que sea recomendable asociar corticoides o utilizar otras pautas de inmunosupresión.

7.3. ANÁLISIS DEL OBJETIVO SECUNDARIO

Una vez evaluada la influencia de la pauta sin corticoides en el rechazo y la supervivencia, nos planteamos como objetivo secundario estudiar si dicha pauta podía ser beneficiosa en la reducción de los efectos secundarios de la inmunosupresión tras el TH, fundamentalmente las infecciones, los efectos metabólicos (relacionados como los factores de riesgo cardiovascular) y la recidiva del VHC. La reducción de estos efectos secundarios es fundamental para mejorar no sólo la supervivencia de nuestros pacientes, sino también su calidad de vida.

7.3.1. Infecciones

Uno de los efectos secundarios influenciados por el tratamiento inmunosupresor más relevantes, especialmente por su frecuencia y morbimortalidad asociada a corto plazo post-TH, son las infecciones. En nuestra experiencia, dado que registramos de forma muy estricta todos los episodios infecciosos post-TH y todos aquellos que se presentaron posteriormente con

relevancia clínica o necesidad de hospitalización, observamos que un 51% de pacientes presentó en algún momento alguna infección. En diferentes series, el porcentaje de pacientes que presentaron algún episodio infeccioso post-TH oscila entre el 40-70%^{1,128,132}. Los tipos de infecciones más frecuentes fueron las bacterianas (40-60%)^{1,128,129,132}, seguidas muy de cerca por las víricas (30-50%)^{132,135}, siendo mucho menos frecuentes las fúngicas (10-20%)^{1,132}. Los corticosteroides se han relacionado clásicamente con una mayor incidencia de infecciones^{228,229}. Esta predisposición a las infecciones se debe básicamente a la disminución de las defensas causada porque los corticoides inhiben la producción de IL-1 por parte de los macrófagos y en consecuencia, la producción de IL-2, lo cual produce una menor proliferación linfocitaria y una menor síntesis de anticuerpos; y al hecho que disminuyen la migración leucocitaria, la fagocitosis, el número de eosinófilos y linfocitos mediante la reducción de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos^{6,108}. En ese sentido, en nuestro estudio no hallamos diferencias en relación con la incidencia de infección ni en cuanto a los diferentes tipos de infección detectados, a pesar de identificar un número superior, aunque no de forma significativa, en el grupo con corticoides. Es decir, aunque no alcanzó el nivel de significación estadística, en el grupo que recibió corticoides se observó una tendencia a mayor incidencia de infección, mayor número de episodios infecciosos, mayor número de infecciones bacterianas y a mayor incidencia de infección por CMV. La literatura aporta datos contradictorios en este sentido. El único estudio que detectó una mayor incidencia de infecciones de forma significativa en el grupo que recibió corticoides fue el de Pelletier¹²², mientras que los grupos de Eason^{124,214}, Boillot¹²³ y Liu⁷⁷ hallaron exclusivamente una mayor incidencia de forma significativa de infección por CMV en el grupo con corticoides. Sin embargo, tal como sucedió en nuestra experiencia, Tisone¹²¹, Kato²¹⁵, Margarit¹²⁵, Moench¹²⁰, Pageaux¹¹⁹ y Filipponi¹⁸⁷ no observaron diferencias significativas. Esta heterogeneidad entre las diferentes series probablemente se deba a una ausencia de unanimidad en los criterios usados para definir la infección post-TH. En la *tabla 7.3.1* se comparan los datos en relación con la incidencia de infección según el tratamiento recibido en las distintas series.

	Incidencia de infección	Incidencia de infección por CMV
Liu ⁷⁷	-	↑
Kato ²¹⁵	NS	-
Tisone ¹²¹	NS	NS
Pelletier ¹²²	↑	-
Eason ^{124,214}	NS	↑
Boillot ¹²³	NS	↑
Margarit ¹²⁵	NS	NS
Pageaux ¹¹⁹	NS	NS
Filipponi ¹⁸⁷	NS	-
Moench ¹²⁰	-	NS
Washburn ¹¹²	-	-

Tabla 7.3.1. Influencia de la eliminación de los corticoides en las infecciones post-TH.

NS: No diferencias significativas.

↑: Mayor incidencia en el grupo con corticoides.

-: No descrito en el estudio.

Está bien descrita la mayor incidencia de infección en los pacientes diabéticos y su influencia en la morbi-mortalidad^{230,231}. Esto se debe a la alteración de la fagocitosis y de la migración leucocitaria provocadas por la hiperglicemia, al compromiso de la circulación local secundario a la micro y macroangiopatía, y a la inadecuada respuesta debido a la neuropatía autonómica²³². En nuestro estudio detectamos una clara influencia del tratamiento esteroideo en los pacientes diabéticos pre-TH. En estos pacientes, el tratamiento con corticoides se asoció a una mayor incidencia de infecciones bacterianas, especialmente infecciones respiratorias y de herida quirúrgica. La mayor predisposición a presentar infecciones de herida en los diabéticos está descrita en la literatura^{233,234}. Lo mismo sucede en relación con la influencia en las infecciones respiratorias²³⁵. Cabe destacar que estos hallazgos tienen una gran relevancia, puesto que el aumento de la incidencia de infecciones respiratorias post-TH supone un aumento del riesgo de morbi-mortalidad²²⁵.

7.3.2. Complicaciones metabólicas

Es ampliamente conocido el efecto negativo que tienen los corticoides sobre los factores de riesgo cardiovascular. Clásicamente empeoran el control glucémico o predisponen al desarrollo de una diabetes mellitus^{22,108}, aumentan los triglicéridos y el colesterol plasmáticos^{102,108,159}, y aumentan la tensión arterial^{107,150}. Según un análisis extraído de la base de datos del Reino Unido, tras 3600 trasplantes hepáticos en adultos, en la actualidad, la supervivencia a largo plazo de un paciente sometido a un trasplante hepático puede llegar a ser de entre 20 a 25 años²³⁶. El aumento de los factores de riesgo cardiovascular que presentan los pacientes trasplantados ha demostrado un incremento del riesgo de presentar eventos coronarios y accidentes cerebrovasculares, tal como sucede en la población general^{150,155,156,237}. Cabe añadir que se ha relacionado especialmente la diabetes con una disminución en la supervivencia tras un trasplante hepático^{238,239,240}, relacionada no sólo con el incremento en el riesgo cardiovascular, sino también por su influencia en las infecciones. De forma global, la incidencia de hipertensión de novo inicial en nuestra serie fue del 35%, presentando una incidencia de hipertensión de novo mantenida del 55%. En nuestra experiencia, los corticoides produjeron un aumento significativo de la incidencia de hipertensión arterial de forma inicial, disminuyendo su efecto negativo claramente al abandonar el tratamiento esteroideo al tercer mes. En las diversas series, la incidencia de HTA de novo oscila entre el 45-63%^{150,152,153}, similar a lo observado en nuestra experiencia. La incidencia de DM de novo en nuestra serie fue del 23%. Del mismo modo, podemos decir que los corticoides produjeron un aumento de la incidencia de diabetes de novo post-TH durante la duración del tratamiento, dado que aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística, las cifras de hemoglobina glicosilada, que reflejan el control glucémico durante los 3 meses previos, objetivan una alteración del metabolismo de la glucosa importante secundaria a los corticoides. La incidencia de DM de novo en otros estudios oscila entre el 10,4-31%^{150,152,153}, dato que también concuerda con lo observado. Asimismo, los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos fueron

DISCUSIÓN

superiores de forma secundaria al tratamiento con corticoides, haciéndose los grupos comparables tras retirarlos. Los diferentes grupos, aportan resultados contradictorios en este sentido (*tabla 7.3.2*), probablemente relacionado con una heterogeneidad en las definiciones, tal como sucedía en el campo de las infecciones. A pesar de ello, parece que según la mayoría de estudios, el evitar los corticoides probablemente tenga efectos beneficiosos en relación con una disminución de la diabetes de novo y la hipercolesterolemia post-TH. Respecto a la influencia del resto de elementos del protocolo inmunosupresor, cabe destacar que el hecho de realizar una monitorización de la CyA según C₂ ha demostrado una menor incidencia de diabetes, hipertensión y dislipemia que en caso de haberla realizado según C₀^{55,61,62}. En referencia a las pautas basadas en tacrólimus, cabe decir que la incidencia de efectos secundarios cardiovasculares es similar al observado en caso de usar CyA, a excepción de la mayor tendencia a la diabetes secundaria al tratamiento con tacrólimus respecto a la CyA^{29,68,69}.

	Diabetes	Hipertensión	Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Liu ⁷⁷	↑	NS	↑	NS
Kato ²¹⁵	↑	NS	-	-
Tisone ¹²¹	-	-	-	-
Pelletier ⁶⁰	-	-	-	-
Eason ^{124,214}	↑	-	-	-
Boillot ¹²³	↑	NS	↑	NS
Margarit ¹²⁵	NS	NS	-	-
Pageaux ¹	NS	NS	NS	NS
Moench ¹²⁰	↑	NS	↑	↑
Filipponi ¹⁸⁷	-	-	-	-
Washburn ⁹⁰	NS	NS	↑	NS

Tabla 7.3.2 Influencia de la eliminación de los corticoides en los factores de riesgo cardiovascular.

NS: No diferencias significativas.

↑: Mayor incidencia en el grupo con corticoides.

-: No descrito en el estudio.

Las complicaciones metabólicas tienen una influencia fundamental en el desarrollo de eventos cardiovasculares. Tanto la HTA, la DM, como las hiperlipidemias están considerados como factores fundamentales de riesgo cardiovascular en la población general debido a su demostrada correlación con el riesgo de presentar eventos cardiovasculares¹⁵¹. Esto es aún más relevante en la población trasplantada, pues como hemos visto, es aún mayor la incidencia de dichas complicaciones metabólicas, y por tanto el riesgo de posibles eventos cardiovasculares^{152,153}. Así por ejemplo, Neal¹⁵⁶ describe una incidencia de eventos cardiovasculares del 10% tras el TH. Estos eventos cardiovasculares son fundamentales en la disminución de la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados^{153,157}. La reducción de dichos eventos es uno de los principales objetivos actuales de las nuevas pautas inmunosupresoras. Aunque hay diversos estudios de la influencia de los diferentes fármacos inmunosupresores, especialmente los anti-calcineurínicos^{102,150,169}, sobre los efectos metabólicos y por tanto los eventos cardiovasculares, la influencia de los corticoides está menos estudiada.

En nuestro estudio hemos observado una reducción, aunque transitoria, de los efectos metabólicos en el grupo sin corticoides. Puesto que el análisis está limitado a 6 meses, es difícil evaluar su influencia sobre los eventos cardiovasculares a largo plazo. Sin embargo, el mejor control metabólico inicial puede ser beneficioso tanto en la incidencia de infecciones, como en la supervivencia posterior.

7.3.3. Otros efectos secundarios

En referencia a otros efectos colaterales al tratamiento inmunosupresor como son la insuficiencia renal, la toxicidad neuroectodérmica o la gastrointestinal entre otros, en cuyo desarrollo no están implicados los corticoides^{107,109}, no hallamos diferencias entre ambos grupos de nuestro estudio.

Por otro lado, cabe comentar que en la población general, los corticoides han sido reconocidos como factores de riesgo para el desarrollo de diferentes tipos de neoplasias^{241,242}. Asimismo, los corticoides se han relacionado, sobretodo a altas dosis²⁴³, con el desarrollo de neoplasias de novo post-TH, especialmente síndromes linfoproliferativos. Sin embargo, en el periodo de nuestro estudio, no se observó ningún caso de linfoma, siendo todos los casos carcinomas, a excepción de un tumor carcinoide. El desarrollo de carcinomas de forma tan precoz tras el TH puede reflejar un tumor incipiente ya en el momento del TH, no detectado en el estudio habitual. La influencia de los corticoides en este contexto no está tan clara. A pesar de ello, cabe destacar que en nuestro estudio, todos los casos se dieron en el grupo con corticoides.

7.3.4. Recidiva del VHC

La recidiva del VHC tras el trasplante es probablemente la principal preocupación de todos los equipos de trasplante, especialmente en el área mediterránea. Está claramente descrita la recidiva universal de la hepatopatía VHC post-TH, pero la principal fuente de interés es su mayor agresividad y su evolución más rápida y más grave respecto a la población inmunocompetente^{173,244}. Esta rápida y agresiva evolución post-TH, según Berenguer^{171,175} ha empeorado en las últimas décadas. Ello ha motivado el estudio de los posibles factores que influyen en esta evolución. Si bien han sido descritos diferentes factores, en la actualidad, dos de ellos tienen especial relevancia: la edad del donante¹⁷⁴ y la inmunosupresión^{181,186}. Estos dos factores son de especial interés por dos razones: en primer lugar, diferentes estudios han demostrado su influencia en la mayor incidencia y agresividad de la recidiva del VHC post-TH, y en segundo lugar, porque podrían ser modificables.

El papel de la inmunosupresión sobre la recidiva del VHC post-TH parece claro. Sin embargo, el papel en concreto de cada inmunosupresor no es tan evidente. Respecto los anti-calcineurínicos, diferentes estudios y especialmente

el reciente meta-análisis de Berenguer, no muestran diferencias entre CyA y el tacrólimus¹⁸⁰. Por otro lado, los estudios que han tratado de valorar el efecto del micofenolato o los anticuerpos monoclonales muestran resultados contradictorios^{173,176,181,182,183}.

El papel de los corticoides también ha sido estudiado. Sin embargo, hasta la actualidad sólo ha sido demostrado que los "bolus" de corticoides, utilizados en el tratamiento del rechazo, influya en la peor evolución de la recidiva del VHC. Estos "bolus" se correlacionan con aumentos de la viremia, lo cual se relaciona con el aumento de fibrosis, y por tanto, con una peor evolución^{184,185}. El grado de fibrosis anual parece ser el factor predictivo más relevante de mala evolución y de cirrosis a corto plazo^{174,245}. Dada la importancia de este dato histológico, es fundamental la realización de biopsias protocolizadas para el estudio de la evolución de la hepatopatía VHC post-TH. La falta de estas biopsias de protocolo en muchos de los estudios publicados hasta la actualidad dificulta la posibilidad de extraer conclusiones. En cuanto a los estudios sobre la influencia de los diferentes inmunosupresores sobre la recidiva del VHC, sólo algunos estudios como los de Pageaux¹¹⁹, Kato^{215,256}, Tisone²⁴⁶, Berenguer²⁴⁷ o Filipponi¹⁸⁷ realizaban biopsias de protocolo.

En nuestro estudio, se realizaron biopsias por protocolo a todos los pacientes VHC+ a los 6 meses post-TH, así como en caso de presentar una alteración analítica. Como hemos comentado, dichas biopsias son fundamentales, pues no hay consenso respecto a otros marcadores (analíticos o viremia) como predictores de la evolución de la recidiva^{174,248,249}. Por otra parte, Berenguer^{171,173,250} y Samuel²⁵¹ ya demostraron que a pesar de no presentar alteración analítica, la mayor parte de pacientes trasplantados con VHC+, a partir de los 6 meses presentan signos histológicos de recidiva. De igual manera, según nuestros resultados, el 73% de los pacientes presentaron signos de recidiva histológica a los 6 meses, sin diferencias entre grupos. Sin embargo, probablemente el porcentaje real de pacientes que presentarían recidiva a los 6 meses sería mayor, dado que a algunos pacientes VHC+ no se

les realizó la biopsia de control debido fundamentalmente a pérdida del injerto antes de los 6 meses, ascitis o a citopenias. Si calculamos la incidencia de recidiva del VHC+ considerando únicamente los pacientes biopsiados, la cifra se eleva al 90%. La biopsia a los 6 meses puede ser evaluada como un importante factor predictivo de evolución, a valorar en el seguimiento posterior a más largo plazo. Por otra parte, a los 6 meses no se ha iniciado tratamiento antiviral, por lo que puede estudiarse sin dicho sesgo la influencia de los corticoides.

La influencia de los corticoides de mantenimiento en la recidiva del VHC ha sido menos estudiada que el efecto de los "bolus" de corticoides, sin conclusiones definitivas²⁵⁷. La *tabla 7.3.4* describe todos los estudios publicados prospectivos y aleatorizados que han tratado de valorar la evolución del VHC según el hecho de recibir o no tratamiento con corticoides. Aunque sólo en algunos casos se realizaron biopsias de protocolo, de forma global, estos estudios no muestran diferencias significativas. Eason^{124,214}, Pelletier¹²², Pageaux¹¹⁹ y Filipponi¹⁸⁷ no hallaron diferencias en la incidencia de recidiva del virus según el tratamiento recibido, mientras que Kato²¹⁵ y Margarit¹²⁵ observaron una tendencia a un mayor grado de fibrosis en caso de recibir corticoides.

	Incidencia recidiva (%)		Biopsia protocolo	Significación estadística	n	Pauta inmunosupresora
	Corticoides	No corticoides				
Pageaux ¹¹⁹	62	64	Sí	No*	174	CyA+basiliximab
Kato ²¹⁵	60	42	Sí	No*	39	FK+MMF/daclizumab
Pelletier ¹²²	46	50	No	No*	72	FK+MMF
Eason ^{124,214}	71	50	No	No*	119	FK+MMF/ATG
Margarit ¹²⁵	67	47	No	No*	60	FK
Filipponi ¹⁸⁷	42	38	Sí	No*	140	CyA+basiliximab+AZA

Tabla 7.3.4. Recidiva del VHC según el tratamiento esteroideo.

*Estudio prospectivo y aleatorizado.

En el análisis de las biopsias a los 6 meses del TH, si bien no objetivamos diferencias histológicas significativas, cabe destacar que en el grupo con corticoides, el número de pacientes con fibrosis leve o moderada fue de 5 (16%), comparado con 2 pacientes con fibrosis leve (y ninguno con moderada) en el grupo sin corticoides (6%). Si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa, creemos muy relevante clínicamente este grado de fibrosis en el 16% de los pacientes del grupo con corticoides, ya presente a los 6 meses post-TH. La falta de significación estadística podría venir determinada por el número bajo de pacientes. Dado que el objetivo principal del estudio fue la incidencia de rechazo, el cálculo de la muestra se basó en este valor. El estudio fraccionado de los pacientes reduce a 88 pacientes la población VHC+, probablemente insuficiente para detectar diferencias significativas. Sin embargo, como hemos comentado, sí parece relevante clínicamente el grado de fibrosis objetivado en el grupo con corticoides. Su influencia en la evolución posterior, comparando ambos grupos, será de gran interés. Dado que el porcentaje de pacientes con rechazo, y por tanto que recibieron "bolus" de corticoides, fue similar en ambos grupos, esto no parece ser un factor de confusión. El seguimiento con biopsias a plazo más prolongado creemos va a ser de mucha importancia para conocer el valor de la eliminación de los corticoides en la inmunosupresión del TH.

Tal como describieron Fukumoto²⁵² o Chazouilleres²⁵³, la viremia post-TH aumenta significativamente respecto al pre-TH. En el estudio que presentamos, este incremento post-TH fue similar en ambos grupos, a los 3 y 6 meses. Si bien los estudios de Charlton²⁵⁴ y de Berenguer²⁵⁵ correlacionan la viremia con la gravedad posterior, este dato no ha sido confirmado por otros estudios²⁵³. Asimismo, si bien los "bolus" de corticoides aumentan significativamente los niveles de viremia¹⁸⁵, los corticoides de mantenimiento no parecen tener la misma influencia.

8. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Un protocolo de inmunosupresión, basado en ciclosporina y basiliximab, sin corticoides no aumenta la incidencia de rechazo en los pacientes con serología VHC+ pre-TH, comparado con la misma pauta con corticoides.
2. Sin embargo la eliminación de los corticoides en las pautas de inmunosupresión en los pacientes VHC negativo no parece útil, porque puede aumentar el rechazo y empeorar la supervivencia del injerto.
3. La pauta de inmunosupresión, basada en ciclosporina y basiliximab, sin corticoides se asocia a un menor índice de trastornos metabólicos post-TH, aunque de duración transitoria.
4. Los pacientes diabéticos pre-TH presentan una mayor incidencia de infecciones bacterianas con la pauta que incluye corticoides.
5. La agresividad histológica de la recidiva del VHC a los 6 meses post-TH, tiene tendencia a ser menor (menor grado de fibrosis) en los pacientes con la pauta de inmunosupresión, basada en ciclosporina y basiliximab, sin corticoides, comparado con la misma pauta con corticoides.
6. El seguimiento a largo plazo permitirá valorar el efecto de una pauta sin corticoides en relación con la morbi-mortalidad global y su potencial influencia en la recurrencia del VHC.

9. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Bilbao I, Lázaro JL, Margarit C. Trasplante hepático. In: Parrilla P, Jaurrieta E, Moreno M, editores. Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Panamericana; 2005. p. 520-36.
2. López Santamaría et al. Hacia una nueva era de trasplante hepático. Cir Esp 2002 Mar; 71(3): 113-115.
3. Padbury RT, Gunson BK, Dousset B, Hubscher SG, Mayer AD, et al. Long-term immunosuppression after liver transplantation: are steroids necessary? Transpl Int 1992; 5 Suppl 1: S470-2.
4. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. Liver Transpl 2001 Sep; 7(9): 811-5.
5. Margarit, C, Bilbao, I. Inmunosupresión en el trasplante hepático. In: Margarit C, editor. Trasplante hepático y Cirugía hepato-biliopancreática. Madrid: Drug Farma; 2000. p. 141-148.
6. Martorell J. Aspectos Inmunológicos: rechazo e infección en el trasplante. In: Aguado JM, editor. Infecciones en pacientes trasplantados. Madrid: Harcourt; 2000. p. 41-53.
7. Gaspar ML, García S, Morales S, Rodríguez MA. Regulación de la respuesta inmunitaria. Fisiopatología de la tolerancia en el sistema inmunitario. In: Celada A, editor. Inmunología básica. Barcelona: Labor; 1994. p. 407-22.
8. Martorell J. Inmunología del trasplante: mecanismos de rechazo y tolerancia. In: Brunet M, Campistol JM, Rimola A, editores. Tacrolimus. Madrid: Drug Farma; 2000. p. 21-36.

9. Goddard S, Adams DH. New approaches to immunosuppression in liver transplantation *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Feb; 17(2): 116-26.
10. Eason JD, Cohen AJ, Nair S, Alcantera T, Loss GE. Tolerance: is it worth the risk? *Transplantation* 2005 May 15; 79(9): 1157-9.
11. Tryphonopoulos P, Tzakis AG, Wepler D, Garcia-Morales R, Kato T, Madariaga JR, et al. The role of donor bone marrow infusions in withdrawal of immunosuppression in adult liver allotransplantation. *Am J Transplant* 2005 Mar; 5(3): 608-13.
12. Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Kiuchi T, Fujita S, et al. Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. *Transplantation* 2001 Aug 15; 72(3): 449-54
13. Devlin J, Doherty D, Thomson L, Wong T, Donaldson P, Portmann B, et al. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology* 1998 Apr; 27(4): 926-33.
14. Margarit C, Bilbao I. Evolución de la inmunosupresión en el trasplante hepático. *Cir Esp* 2002; 71(Supl 1): 34-40.
15. Raimondi G, Thomson AW. Dendritic cells, tolerance and therapy of organ allograft rejection. *Contrib Nephrol* 2005; 146: 105-20.
16. Schlichting CL, Schareck WD, Nickel T, Weis M. Dendritic cells as pharmacological targets for the generation of regulatory immunosuppressive effectors. New implications for allo-transplantation. *Curr Med Chem* 2005; 12(16): 1921-30.

BIBLIOGRAFÍA

17. Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K, Gray EA, Shapiro R, Eghtesad B, et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003; 361: 1502-10.
18. Starzl TE. Chimerism and tolerance in transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 Oct 5; 101 Suppl 2: 14607-14. Epub 2004 Aug 19.
19. Barrios C, Salas C, Garrido A, Pereira F, Giménez L, Ardaiz J. Bases inmunológicas del rechazo en el trasplante hepático. Rechazos hiperagudo, agudo y crónico. In: Burgos R, editor. *Curso de Actualización en Trasplante Hepático*. Madrid: Drug Farma; 1998. p. 6-17.
20. Edo A. Inmunosupresión con FK506 (Tacrolimus) en el trasplante hepático humano (tesis doctoral). Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 1996.
21. Bilbao I, Pou I, Margarit C. Tacrolimus en el trasplante hepático. In: Brunet M, Campistol JM, Rimola A, editores. *Tacrolimus*. Madrid: Drug Farma; 2000. p. 133-148.
22. Prieto M, Berenguer M. Trasplante hepático. Rechazo agudo y crónico. In: Berenguer J, Bruguera M, García M, Rodrigo L, editores. *Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares*. 2 ed. Madrid: Elba; 2001. p. 433-40.
23. Fabregat J. Cuadruple terapia secuencial en el trasplante hepático. Incidencia de rechazo e infección (tesis doctoral). Barcelona; Universidad de Barcelona; 1993.
24. Busuttil RW, Colonna JO 2nd, Hiatt JR, Brems JJ, el Khoury G, Goldstein LI, et al. The first 100 liver transplants at UCLA. *Ann Surg* 1987 Oct; 206(4): 387-402.

BIBLIOGRAFÍA

25. Klintmalm GB, Nery JR, Husberg BS, Gonwa TA, Tillery GW. Rejection in liver transplantation. *Hepatology* 1989 Dec; 10(6): 978-85.
26. Wiesner, Russell H. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: A Report of the United States FK506 Study Group2. *Transplantation* 1998 Aug 27; 66(4): 493-9.
27. Rolles K, Davidson BR, Burroughs AK. A pilot study of immunosuppressive monotherapy in liver transplantation: tacrolimus versus microemulsified cyclosporin. *Transplantation* 1999 Oct 27; 68(8): 1195-98.
28. Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K, et al.; CHIC 304 International Liver Study Group. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 2002 Feb; 8(2): 132-42.
29. Levy G, Villamil F, Samuel D, Sanjuan F, Grazi GL, Wu Y, et al.; LIS2T Study Group. Results of lis2t, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation. *Transplantation* 2004 Jun 15; 77(11): 1632-8.
30. Bercedo J. Factores que afectan al rechazo agudo corticorresistente en el Trasplante hepático (tesis doctoral). Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 1993.
31. International panel. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25(3): 658-63.

BIBLIOGRAFÍA

32. Andreu H, Rimola A, Bruguera M, Navasa M, Cirera I, Grande L, et al. Acute cellular rejection in liver transplant recipients under cyclosporine immunosuppression: predictive factors of response to antirejection therapy. *Transplantation* 2002 Jun 27; 73(12): 1936-43.
33. Horoldt BS, Burattin M, Gunson BK, Bramhall SR, Nightingale P, Hubscher SG, et al. Does the Banff rejection activity index predict outcome in patients with early acute cellular rejection following liver transplantation? *Liver Transpl* 2006 Jul; 12(7): 1144-51.
34. Volpin R, Angeli P, Galioto A, Fasolato S, Neri D, Barbazza F. Comparison between two high-dose methylprednisolone schedules in the treatment of acute hepatic cellular rejection in liver transplant recipients: a controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2002 Jun; 8(6): 527-34.
35. Iñigo PJ, Campistol JM. Rechazo crónico. Relevancia clínica y mecanismos patogénicos. In: Brunet M, Campistol JM, Rimola A, editores. *Tacrolimus*. Madrid: Drug Farma; 2000. p. 37-50.
36. O'Grady JG, Alexander GJ, Sutherland S, Donaldson PT. Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile-duct syndrome after liver transplantation. *Lancet* 1988 Aug 6; 2(8606): 302-5.
37. 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: 792-799.
38. Platz KP, Tullius GS, Mueller AR, Schumacher G, Nüssler N, Neuhaus R, et al. Incidence and outcome of chronic rejection in CyA- and FK 506-treated patients. *Transplant Proc* 1996; 28: 3183-3184.

39. Neff GW, Montalbano M, Slapak-Green G, Berney T, Bejarano PA, Joshi A, et al. A retrospective review of sirolimus (Rapamune) therapy in orthotopic liver transplant recipients diagnosed with chronic rejection. *Liver Transpl* 2003 May; 9(5): 477-83.
40. Van Hoek B, Wiesner RH, Krom RA, Ludwig J, Moore SB. Severe ductopenic rejection following liver transplantation: incidence, time of onset, risk factors, treatment, and outcome. *Semin Liver Dis* 1992; 12: 41-5.
41. Clemente G, Durán F, Loinaz C, Casanovas T, Rimola A, Jara P, et al. Late orthotopic liver retransplant: indications and survival. *Transplant Proc* 1999; 31: 511-514.
42. Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, et al. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplant Proc* 2001; 33: 1486-1487.
43. Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978 Dec 23-30; 2(8104-5): 1323-7.
44. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* 1987 Sep; 40(9): 1249-55.
45. Barrios C, Garrido A, Pereira F, Jiménez M, Ardaiz J. Fármacos inmunodepresores. In: Burgos R, editor. *Curso de Actualización en Trasplante Hepático*. Madrid: Drug Farma; 1998. p. 163-91.

BIBLIOGRAFÍA

46. Chong AS, Gebel H, Finnegan A, Petraitis EE, Jiang XL, Sankary HN, et al. Leflunomide, a novel immunomodulatory agent: in vitro analyses of the mechanism of immunosuppression. *Transplant Proc* 1993 Feb; 25(1 Pt 1): 747-9.
47. Okubo M, Kamata K, Yokota K, Uchida H, Masaki Y, Ishigamori E, et al. Effect of Bredinin on cellular and humoral immune responses and on canine kidney allograft survival. *Transplant Proc* 1980 Sep; 12(3): 515-9.
48. Cramer DV, Chapman FA, Jaffee BD, Jones EA, Knoop M, Hreha-Eiras G, et al. The effect of a new immunosuppressive drug, brequinar sodium, on heart, liver, and kidney allograft rejection in the rat. *Transplantation* 1992 Feb; 53(2): 303-8.
49. Iwasawa H, Kondo S, Ikeda D, Takeuchi T, Umezawa H. Synthesis of (-)-15-deoxyspergualin and (-)-spergualin-15-phosphate. *J Antibiot (Tokyo)* 1982 Dec; 35(12): 1665-9.
50. Cuevas-Mons V. Medicamentos inmunosupresores e infección. In: Aguado JM. *Infecciones en pacientes trasplantados*. Madrid: Harcourt; 2000. p. 57-75.
51. Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost* 2005 Dec; 31(6): 681-90.
52. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'donovan R, Tesi RJ, Batuman V. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int* 1999 Jun; 55(6): 2457-66.
53. Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, Grevel J, Dunn J, Goldstein RA. Lipid abnormalities in renal transplant recipients treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 1989 Aug; 21(4): 3670-3.

54. Sandimmun Neoral[®] (Ciclosporina microemulsión). In: García CM, Mandillo G, editores. Vademecum Internacional. Madrid: Medicom; 2006. p. 1426-30.
55. Levy G, et al. Nuevas estrategias para optimizar los resultados clínicos con ciclosporina en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25(4): 289-93.
56. Levy F, et al. C₂ Monitoring Strategy for Optimising Cyclosporin Immunosuppression from the Neoral^{®1} Formulation. *BioDrugs* 2001; 15(5): 279-290.
57. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. Patient Management by Neoral C₂ Monitoring: An International Consensus Statement. *Transplantation* 2002 May; 73(15): S12-S18.
58. Marin JG, Levine M, Ensom MH. Is C₂ monitoring or another limited sampling strategy superior to C₀ monitoring in improving clinical outcomes in adult liver transplant recipients? *Ther Drug Monit* 2006 Oct; 28(5): 637-42.
59. Johnson A. Sparse-sampling, a practical method for measurement of AUCs. *Focus on Medicine* 1998; 13:7-10.
60. Kim KH, Lee SG, Lee YJ, Park KM, Hwang S, Ahn CS, et al. Suitable whole blood levels 2 hours after neoral in liver transplant patients: experiences at a single center. *Transplant Proc* 2006 Nov; 38(9): 2971-3.
61. Nashan B, Cole E, Levy G, Thervet E. Clinical Validation Studies of Neoral C₂ Monitoring a Review. *Transplantation* 2002 May; 73(15): S3-S11.

62. Levy G, Burra P, Cavallari A, Duvoux A, Lake J, Mayer D, et al. Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine monitoring based on 2-hr post-dose levels (C2). *Transplantation* 2002 Mar 27; 73(6): 953-9.
63. Tha-In T, Hesselink DA, Tilanus HW, Elshove L, Wilschut AL, Hansen BE, et al. Clinical outcome after cyclosporine dose reduction based on C2 levels in long-term liver transplant patients. *Clin Transplant* 2005 Aug; 19(4): 537-42.
64. Lloveras J. Tacrolimus: historia de su descubrimiento y desarrollo. In: Brunet M, Campistol JM, Rimola A, editores. *Tacrolimus*. Madrid: Drug Farma; 2000. p. 9-19.
65. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A and The UK and Republic of Ireland Liver Transplant Study Group. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1119-25.
66. Rafecas A, Lladó L, Albiol MT, Ramos E, Torras J, Fabregat J, et al. Immunosuppression with calcineurin inhibitors and polyclonal antibodies in liver transplantation. *Transplant Proc* 2002 Feb; 34(1): 107.
67. Tanaka K, Lake J, Villamil F, Levy G, Marotta P, Mies S, et al. Comparison of cyclosporine microemulsion and tacrolimus in 39 recipients of living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2005 Nov; 11(11): 1395-402.
68. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Glud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006 Jul; 6(7): 1578-85.

BIBLIOGRAFÍA

69. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18; (4): CD005161.
70. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editors. *Inmune responses to tissue transplants. Cellular and Molecular Immunology.* 3 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 362-381.
71. Simulect[®] (basiliximab) prescribing information. Basel, Switzerland. Novartis Pharma AG; Jan 2001.
72. Zenapax[®] (dalizumab) prescribing information. Nutkey, New Jersey: Hoffmann-La roche Inc; Dec 1997.
73. Nashan B, Neuhaus P, Clavien PA. Basiliximab (Simulect[®]) reduces the rate/severity of acute rejection in liver transplantation. *Book of abstracts of the XVIII International Congress of the Transplantation Society;* Aug 2000: 292.
74. Figueras J, Bernardos A, Prieto M, Gómez M, Rimola A, Ortiz de Urbina J, et al. Steroid-Free Regimen With Daclizumab, Mycophenolate Mofetil, and Tacrolimus in liver Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2002 Aug; 34(5): 1511-3.
75. Ramirez CB, Marino IR. The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2007 Jan; 7(1): 137-148.
76. Sellers MT, McGuire BM, Haustein SV, Bynon JS, Hunt SL, Eckhoff DE. Two-dose daclizumab induction therapy in 209 liver transplants: a single-center analysis. *Transplantation* 2004 Oct 27; 78(8): 1212-7.

BIBLIOGRAFÍA

77. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Chan SC. Interleukin-2 Receptor Antibody (Basiliximab) for Immunosuppressive Induction Therapy After Liver Transplantation: A Protocol With Early Elimination of Steroids and Reduction of Tacrolimus Dosage. *Liver Transpl* 2004 Jun; 10(6): 728-733.

78. Reyes MA. Diccionario de especialidades farmacéuticas. Thomson PLM, 2005.

79. Rapamune[®] (sirolimus). Summary of product Characteristics. FDA; Dec 2000.

80. Vu MD, Qi S, Xu D, Wu J, Fitzsimmons W. Tacrolimus (fk506) and sirolimus (rapamycin) in combination are not antagonistic but produce extended graft survival in cardiac transplantation in the rat. *Transplantation* 1997 Dec 27; 64(12): 1853-56.

81. Dumont FJ, Melino MR, Staruch MJ, Koprak SL, Fischer PA. The immunosuppressive macrolides FK-506 and rapamycin act as reciprocal antagonists in murine T cells. *The Journal of Immunology* 1990; 144(4): 1418-24.

82. Sehgal SN. Discovery of Sirolimus. Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals. 1st International Symposium on Sirolimus; Feb 2001.

83. Johnson RWG, Kreis H, Oberbauer R, et al. Sirolimus allows early cyclosporin withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and low blood pressure. Data on File, Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals. Draft Manuscript, 11. January 2001.

84. Rapamune[®] (sirolimus) US Prescribing Information. Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals; Jan 2001.

BIBLIOGRAFÍA

85. Backman L, Reisaeter AV, Wramner L, Ericzon BG, Salmela K, Brattstrom C. Renal function in renal or liver transplant recipients after conversion from a calcineurin inhibitor to sirolimus. *Clin Transplant* 2006 May-Jun; 20(3): 336-9.

86. Forgacs B, Merhav HJ, Lappin J, Miele L. Successful conversion to rapamycin for calcineurin inhibitor-related neurotoxicity following liver transplantation. *Transplant Proc* 2005 May; 37(4): 1912-4.

87. Zaghla H, Selby RR, Chan LS, Kahn JA, Donovan JA, Jabbour N, et al. A comparison of sirolimus vs. calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapies in liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Feb 15; 23(4): 513-20.

88. Maheshwari A, Torbenson MS, Thuluvath PJ. Sirolimus Monotherapy Versus Sirolimus in Combination with Steroids and/or MMF for Immunosuppression After Liver Transplantation. *Dig Dis Sci* 2006 Oct; 51(10): 1677-84.

89. Nair S, Eason J, Loss G. Sirolimus monotherapy in nephrotoxicity due to calcineurin inhibitors in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003 Feb; 9(2): 126-9.

90. Thauvat O, Morelon E. Cancer and immunosuppression: pro- and antitumoral effects of immunosuppressive drugs. *Nephrol Ther* 2005 Mar; 1(1): 23-30.

91. Zhang JF, Liu JJ, Lu MQ, Cai CJ, Yang Y, Li H, et al. Rapamycin inhibits cell growth by induction of apoptosis on hepatocellular carcinoma cells in vitro. *Transpl Immunol* 2007 Apr; 17(3): 162-8.

92. Semela D, Piguet AC, Kolev M, Schmitter K, Hlushchuk R, Djonov V, et al. Vascular remodeling and antitumoral effects of mTOR inhibition in a rat model of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007 May; 46(5): 840-8.

93. Vaysberg M, Balatoni CE, Nepomuceno RR, Krams SM, Martinez OM. Rapamycin inhibits proliferation of Epstein-Barr virus-positive B-cell lymphomas through modulation of cell-cycle protein expression. *Transplantation* 2007 Apr 27; 83(8): 1114-21.
94. Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M, Meeberg GA, Blitz M, Ma MM, et al. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004 Oct; 10(10): 1301-11.
95. Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, Oberholzer J, Shapiro AM, Gutfreund K, et al. De Novo Sirolimus-Based Immunosuppression After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Long-Term Outcomes and Side Effects. *Transplantation* 2007 May 15; 83(9): 1162-1168.
96. Sanchez EQ, Martin AP, Ikegami T, Uemura T, Narasimhan G, Goldstein RM, et al. Sirolimus conversion after liver transplantation: improvement in measured glomerular filtration rate after 2 years. *Transplant Proc* 2005 Dec; 37(10): 4416-23.
97. Beckebaum S, Cicinnati V, Brokalaki E, Frilling A, Gerken G, Broelsch CE. CNI-sparing regimens within the liver transplant setting: experiences of a single center. *Clin Transpl* 2004: 215-20.
98. Lladó L, Toral D, Castellote J, Lastra R, Torras J, Baliellas C, et al. Uso compasivo del sirolimus en el trasplante hepático. Libro de resúmenes del 8º Congreso de la Societat Catalana de Trasplantament; Feb 2005: 12.

BIBLIOGRAFÍA

99. Neff GW, Montalbano M, Slapak-Green G, Meyer D, Berney T, Safdar K, et al. Sirolimus therapy in orthotopic liver transplant recipients with calcineurin inhibitor related chronic renal insufficiency. *Transplant Proc* 2003 Dec; 35(8): 3029-31.
100. Kniepeiss D, Iberer F, Schaffellner S, Jakoby E, Duller D, Tscheliessnigg Kh. Dyslipidemia during sirolimus therapy in patients after liver transplantation. *Clin Transplant* 2004 Dec; 18(6): 642-6.
101. Trotter JF, Wachs ME, Trouillot TE, Bak T, Kugelmas M, Kam I, et al. Dyslipidemia during sirolimus therapy in liver transplant recipients occurs with concomitant cyclosporine but not tacrolimus. *Liver Transpl* 2001 May; 7(5): 401-8.
102. Moore R, Hernández D, Valantine H. Calcineurin Inhibitors and Post-Transplant Hyperlipidaemias. *Drug Safety* 2001; 24(10): 755-766.
103. Hong JC, Kahan BD. Sirolimus-induced thrombocytopenia and leukopenia in renal transplant recipients: risk factors, incidence, progression, and management. *Transplantation* 2000 May 27; 69(10): 2085-90.
104. Fortin MC, Raymond MA, Madore F, Fugere JA, Paquet M, St-Louis G, et al. Increased risk of thrombotic microangiopathy in patients receiving a cyclosporin-sirolimus combination. *Am J Transplant* 2004 Jun; 4(6): 946-52.
105. Lehninger A, Nelson D, Cox M, editores. Integración y regulación hormonal del metabolismo de los mamíferos. *Principios de Bioquímica*. Madrid: Omega; 1993. p. 736-87.
106. Lehninger A, Nelson D, Cox M, editores. Lípidos. *Principios de Bioquímica*. Madrid: Omega; 1993. p. 240-67.

BIBLIOGRAFÍA

107. Vilardell-Latorre E. Enfermedades de las glándulas suprarrenales. In: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina Interna. Madrid: Harcourt-Brace; 1998. p. 2116-43.
108. Guyton AC, Hall JE, editores. Hormonas corticosuprarrenales. Tratado de Fisiología médica. 9 ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana de España; 1997. p. 1047-62.
109. Villa L. Corticoterapia antinflamatoria e inmunosupresora. Medimecum. Adis Intenational; 2000: 341-49.
110. Reding R, Gras J, Sokal E, Otte JB, Davies HF. Steroid-free liver transplantation in children. Lancet 2003 Dec 20; 362(9401): 2068-70.
111. Reding R. Steroid Withdrawal in Liver Transplantation: Benefits, Risks, and Unanswered Questions. Transplantation 2000 Aug; 70(3): 405-410.
112. Washburn K, Speeg KV, Esterl R, Cigarroa F, Pollack M, Tourtellot C, et al. Steroid elimination 24 hours after liver transplantation using daclizumab, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. Transplantation 2001 Nov 27; 72(10): 1675-9.
113. Padbury RTA, Toogood GJ, Mc Master P. Withdrawal of immunosuppression in liver allograft recipients. Liver Transpl Surg 1998; 4:242.
114. Belli LS, De Carlis L, Rondimara G, Alberti AB, Bellati G, De Gasperi A, et al. Early cyclosporine monotherapy in liver transplantation: a 5-year follow-up of prospective, randomized trial. Hepatology 1998; 27: 1524.

BIBLIOGRAFÍA

115. Greig P, Lilly L, Scudamore C, Erb S, Yoshida E, Kneteman N, et al. Early Steroid Withdrawal After Liver Transplantation: The Canadian Tacrolimus Versus Microemulsion Cyclosporin A Trial: 1-Year Follow-Up. *Liver Transpl* 2003 Jun; 9(6): 587-95.
116. Stegall MD, Everson GT, Schroter G, Karrer F, Bilir B, Sternberg T, et al. Prednisone withdrawal late after liver transplantation reduces diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia without causing graft loss. *Hepatology* 1997 Jan; 25(1): 173-7.
117. Lerut JP. Avoiding steroids in solid organ transplantation. *Traspl Int* 2003 Apr; 16(4): 213-24.
118. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-4.
119. Pageaux GP, Calmus Y, Boillot O, Ducerf C, Vanlemmens C, Boudjema K, et al.; French CHI-F-01 Study Group. Steroid withdrawal at day 14 after liver transplantation: a double-blind, placebo-controlled study. *Liver Transpl* 2004 Dec; 10(12): 1454-60.
120. Moench C, Barreiros AP, Schuchmann M, Bittinger F, Thiesen J, Hommel G, et al. Tacrolimus monotherapy without steroids after liver transplantation, a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Am J Transplant* 2007 Jun; 7(6): 1616-23.
121. Tisone G, Angelico M, Palmieri G, Pisani F, Anselmo A, Baiocchi L. Pilot Study on Safety & Effectiveness of Immunosuppression Without Prednisone After Liver Transplantation. *Transplantation* 1999 May 27; 67(10): 1308-13.

BIBLIOGRAFÍA

122. Pelletier SJ, Vanderwall K, Debroy MA, Englesbe MJ, Sung RS, Magee JC, et al. Preliminary analysis of early outcomes of a prospective, randomized trial of complete steroid avoidance in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005 Mar; 37(2): 1214-6.

123. Boillot O, Mayer DA, Boudjema K, Salizzoni M, Gridelli B, Filipponi F, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus following induction with daclizumab: a large randomized clinical study. *Liver Transpl* 2005 Jan; 11(1): 61-7.

124. Eason JD, Nair S, Cohen AJ, Blazek JL, Loss Jr GE. Steroid-free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin and early tacrolimus monotherapy. *Transplantation* 2003 Apr 27; 75(8): 1396-9.

125. Margarit C, Bilbao I, Castells L, Lopez I, Pou L, Allende E, et al. A prospective randomized trial comparing tacrolimus and steroids with tacrolimus monotherapy in liver transplantation: the impact on recurrence of hepatitis C. *Transpl Int* 2005 Dec; 18(12): 1336-45.

126. Cuende N. Resultados del registro español de trasplante hepático. *Cir Esp* 2002; 71(Supl 1): 3-14.

127. Equipos Españoles de Trasplante hepático. Octava memoria de resultados. Registro Español de Trasplante hepático. ONT; 1984-2005.

128. Ricote GC, de Diego Lorenzo A, Bañares R, Santos L. Complicaciones infecciosas en el trasplante hepático. In: Burgos R, editor. *Curso de Actualización en Trasplante Hepático*. Madrid: Drug Farma; 1998. p. 209-10.

129. Fortún J. Infecciones bacterias y fúngicas en el trasplante hepático. In: Aguado JM, editor. *Infecciones en pacientes trasplantados*. Madrid: Harcourt; 2000. p. 293-317.

130. Mayo M, Galan J, Moreno A, Llacer E, Moreno I. Prevalence and risk factors for early postoperative infection after liver transplantation. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005 Apr; 52(4): 200-7.

131. Koment RW. Restriction to human cytomegalovirus replication in vitro removed by physiological levels of cortisol. *J Med Virol* 1989 Jan; 27(1): 44-7.

132. Losada I, Cuervas-Mons V, Millan I, Damaso D. Early infection in liver transplant recipients: incidence, severity, risk factors and antibiotic sensitivity of bacterial isolates. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002 Nov; 20(9): 422-30.

133. Snyderman DR. Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001 Jul 1; 33 Suppl 1:S5-8.

134. Fortun J, Martín-Davila P, Moreno S, Barcena R, de Vicente E, Honrubia A. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2003 Nov; 52(5): 813-9.

135. Lumbreras C, Loinaz C. Infección vírica en el receptor de un trasplante de hígado. In: Aguado JM, editor. *Infecciones en pacientes trasplantados*. Madrid: Harcourt; 2000. p. 293-317.

136. Rayes N, Seehofer D, Neuhaus P. Cytomegalovirus in liver transplant recipients: there are many ways to Rome. *Liver Transpl* 2006 Feb; 12(2): 326.

137. Trotter JF, Wallack A, Steinberg T. Low incidence of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients receiving sirolimus primary immunosuppression with 3-day corticosteroid taper. *Transpl Infect Dis* 2003 Dec; 5(4): 174-80.

BIBLIOGRAFÍA

138. Fietze E, Prosch S, Reinke P, Stein J, Docke WD, Staffa G, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients: the role of tumor necrosis factor. *Transplantation* 1994; 58: 675-680.

139. Docke WD, Prosch S, Fietze E, Kimel V, Zuckermann H, Klug C, et al. Cytomegalovirus reactivation and tumour necrosis factor. *Lancet* 1994 29; 343: 268-9.

141. Villamil FG, Burra P, Figueras J, Jones R for the MOST Study Group. Prevalence and risk factors for acute cellular rejection in liver transplantation: results from MOST, an international, observational trial. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl 8): 268.

142. Rosen HR, Corless CL, Rabkin J, Chou S. Association of cytomegalovirus genotype with graft rejection after liver transplantation. *Transplantation*. 1998 Dec 27; 66(12): 1627-31.

143. Neuberger J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg* 1999 Jul; 5(4 Suppl 1): S30-6.

144. Singh N, Wagener MM. Strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2006 Mar 21; 144(6): 456-7.

145. Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001 Mar 1; 32(5): 742-51.

146. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005 Dec 20; 143(12): 870-80.

BIBLIOGRAFÍA

147. Racz MM, Link BK, Vasef MA. Follicular lymphoma following liver transplantation: report of a unique case with review of the literature. *Transplant Proc* 2004 Nov; 36(9): 2782-6.

148. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, Alvarez-Cienfuegos J, et al. Herpes zoster after liver transplantation: incidence, risk factors, and complications. *Liver Transpl* 2004 Sep; 10(9):1140-3.

149. Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, Preiksaitis JK. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant* 2004 Jan; 4(1): 108-15.

150. Holgado R, Castillo D. Riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado. In: Brunet M, Campistol JM, Rimola A, editores. *Tacrolimus*. Madrid: Drug Farma; 2000. p. 51-61.

151. Barrios V, Rodríguez-Roca G. Factores de riesgo cardiovascular en población general. In: Barrios V, Cruzado JM, Griñó JM, Liaño F, Marcén R, Martínez-Castelao A, editores. *Riesgo cardiovascular en trasplante renal*. Madrid: Surfenet; 2002. p. 5-14.

152. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, Luesebrink R, Lemmens HP, Kratschmer B, et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplantation* 1997; 11:60-5.

153. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002 Mar 27; 73(6): 901-6.

BIBLIOGRAFÍA

154. Fernández-Miranda C, Sanz M, de la Calle A, Loinaz C, Gómez R, Jiménez C, et al. Cardiovascular risk factors in 116 patients 5 years or more after liver transplantation. *Transpl Int* 2002 Nov; 15(11): 556–562.

155. Guckelberger O, Byram A, Klupp J, Neumann UP, Glanemann M, Stockmann M, et al. Coronary event rates in liver transplant recipients reflect the increased prevalence of cardiovascular risk-factors. *Transplant International* 2005 Aug; 18(8): 967.

156. Neal DA, Tom BD, Luan J, Wareham NJ, Gimson AE, Delriviere LD, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant?. *Transplantation* 2004 Jan 15; 77(1): 93-9.

157. Rabkin JM, de La Melena V, Orloff SL, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Late mortality after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 2001 May; 181(5): 475-9.

158. Everson GT, Trouillot T, Wachs M, Bak T, Steinberg T, Kam I, et al. Early steroid withdrawal in liver transplantation is safe and beneficial. *Liver transplantation and Surgery* 1999 Jul; 5(4 Suppl 1): S48-57.

159. Fernández-Miranda C, Guijarro C, de la Calle A, Loinzaz C, González-Pinto I, Gómez-Izquierdo T, et al. Lipid abnormalities in stable liver transplant recipients: effects of cyclosporin, tacrolimus and steroids therapy. *Transpl Int* 1998; 11: 137-42.

160. Mc Cune TR, Thacker LR, Peters TG, Mulloy L, Rohr MS, Adams PA, et al. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65:87-92.

161. Viberti G. Diabetes Mellitus: A Major Challenge in Transplantation. *Transplant Proc* Aug 2001; 33(5A Suppl): 3S-7S.

162. Khalili M, Lim JW, Bass N, Ascher NL, Roberts JP, Terrault NA. New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2004 Mar; 10(3): 349-55.

163. AlDosary AA, Ramji AS, Elliott TG, Sirrs SM, Thompson DM, Erb SR, et al. Post-liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C. *Liver Transpl* 2002 Apr; 8(4): 356-61.

164. Soule JL, Olyaei AJ, Boslaugh TA, Busch AM, Schwartz JM, Morehouse SH, et al. Hepatitis C infection increases the risk of new-onset diabetes after transplantation in liver allograft recipients. *Am J Surg* 2005 May; 189(5): 552-7; discussion 557.

165. Markell M. Clinical Impact of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Transplant Proc* 2001 Aug; 33(5A Suppl): 19S-22S.

166. Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. *Liver Transpl* 2005 Jun; 11(6): 612-20.

167. Baid S, Cosimi A, Benedict L, Farrell M, Schoenfeld D, Feng S, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis c virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2000 sep; 72(6): 1066-1072.

168. Reisaeter AV, Hartmann A. Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001 Aug; 33(5A Suppl): 8S-18S.

169. Weir M. Impact of Immunosuppressive Regimes on Posttransplant Diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001 Aug; 33(5A Suppl): 23S-26S.

BIBLIOGRAFÍA

170. Marchetti P. Strategies for Risk Reduction and Management of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Transplant Proc* 2001 Aug; 33(5A Suppl): 27S-31S.
171. Berenguer M. Inmunosupresión y trasplante hepático en pacientes infectados por el VHC. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25(4): 276-9.
172. Pelletier SJ. Hepatitis C is a risk factor for death after liver. *Liver Transplant* 2005; 11(4): 434-440.
173. Berenguer M, Prieto M. Hepatitis C recurrente después del trasplante hepático. In: Berenguer J, Bruguera M, García M, Rodrigo L, editores. *Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares*. 2 ed. Madrid: Elba; 2001. p. 477-81.
174. Berenguer M. Hepatitis C tras el trasplante hepático: Historia natural y factores de riesgo de evolución desfavorable (tesis doctoral). Barcelona: Universidad de Barcelona; 2000.
175. Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2001; 35: 666-78.
176. Sanchez-Bueno F, Ortiz ML, Bermejo J, Miras M, Pons JA, Ramirez P, et al. Prognostic factors for hepatitis C recurrence in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transpl Immunol* 2006 Dec; 17(1): 47-50. Epub 2006 Oct 16.
177. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 5: 431.

178. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JU, Manns M, Scheuer PJ. Classifications of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
179. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-699.
180. Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl* 2007 Jan; 13(1): 21-9.
181. Lake JR. The Role of Immunosuppression in Recurrence of Hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; 3(11): S63-S66.
182. Platz KP, Mueller AR, Willimski C, Mansoorian B, Berg T, Neuhaus R, et al. Indication for mycophenolate mofetil therapy in hepatitis C patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 1998 Aug; 30(5): 2232-3.
183. Marino IR, Doria C, Scott VL, Foglieni CS, Lauro A, Piazza T, et al. Efficacy and safety of basiliximab with a tacrolimus- based regimen in liver transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78(6): 886-891.
184. Rosen HR, Shackleton CR, Higa L, Gralnek IM, Farmer DA, McDiarmid SV, et al. Use of OKT3 is associated with early and severe recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1997 Sep; 92(9): 1453-7.
185. Berenguer M, Prieto M, Cordoba J, Rayon JM, Carrasco D, Olasso V, et al. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection. *J Hepatol* 1998 May; 28(5): 756-63.

BIBLIOGRAFÍA

186. McCaughan GW. Immunosuppression for HCV Following Liver Transplantation: Enough Is Just Enough. *Transplantation* 2004; 78: 1413-1414.
187. Filipponi F, Callea F, Salizzoni M, Grazi GL, Fassati L. Double-Blind Comparison of Hepatitis C Histological Recurrence Rate in HCV+ Liver Transplant Recipients Given Basiliximab+Steroids or Basiliximab+Placebo, in addition to Cyclosporine and Azathioprine. *Transplantation* 2004 Nov; 78(10): 1488-95.
188. Wright TL, Combs C, Kim M, Ferrell L, Bacchetti P, Ascher N, et al. Interferon alpha therapy for hepatitis C virus infection following liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 773-9.
189. Vargas V, Charco R, Castells L, Esteban R, Margarit C. Alpha-interferon for acute hepatitis C in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1995; 27; 1222-3.
190. Cattral MS, Hemming AW, Wanless IR, Al Ashgar H, Krajden M, Lilly L, et al. Outcome of long-term ribavirin therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 1999 May 15; 67(9): 1277-80.
191. Asselah T, Boudjema H, Francoz C, Sobesky R, Valla D, Belghiti J, et al. Hepatitis C and liver transplantation: fibrosis progression and treatment. Or how to improve management. *Gastroenterol Clin Biol* 2006 Nov; 30(11): 1281-95.
192. Abdelmalek MF, Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Reed AI, Hemming AW, Liu C, et al. Sustained viral response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2004 Feb; 10(2): 199-207.
193. European Liver Transplant Registry. Data analysis, report 05/1968-06/2003. Villejuif: Hopital Paul Brousse; 2004.

BIBLIOGRAFÍA

194. UNOS data Registry. Annual report of scientific registry of transplant recipients and the organ procurement and transplantation network. Transplanta data. Bethesda: Department of health and human services; 2004.
195. Adam R, Lucidi V, Karam V. Liver transplantation in Europe: is there a room for improvement? *J Hepatol* 2005 Jan; 42(1): 33-40.
196. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-997.
197. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1994 Oct; 20(4 Pt 1): 829-38.
198. Kibbler CC. Infections in liver transplantation: risk factors and strategies for prevention. *J Hosp Infect* 1995 Jun; 30 Suppl: 209-17.
199. Nuño J, Cuervas-Mons V, Vicente E, Turrion V, Pereira F, Mora NP, et al. Prolonged graft cold ischemia: a risk factor for early bacterial and fungal infection in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1995 Aug; 27(4): 2323-5.
200. Cacciarelli TV, Keeffe EB, Moore DH, Burns W, Busque S, Concepcion W, et al. Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg* 1999 Jan; 134(1): 25-9.
201. Palomo Sanchez JC, Jimenez C, Moreno Gonzalez E, Garcia I, Palma F, Loinaz C, et al. Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1998 Jul-Aug; 45(22): 1026-33.

BIBLIOGRAFÍA

202. Nardo B, Bertelli R, Montalti R, Beltempo P, Puviani L, Pacile V, et al. Red blood cell transfusion in liver transplantation: a case-control study. *Transplant Proc* 2005 Dec; 37(10): 4389-92.

203. Xia VW, Fond A, Du B. Ascites, but not hyponatremia, is associated with high intraoperative transfusion and vasopressor requirements during liver transplantation. *Transplant Proc* 2006 Jun; 38(5): 1398-9.

204. Niemann CU, Behrends M, Quan D, Eilers H, Gropper MA, Roberts JP, et al. Recombinant factor VIIa reduces transfusion requirements in liver transplant patients with high MELD scores. *Transfus Med* 2006 Apr; 16(2): 93-100.

205. Chen H, Peng CH, Shen BY, Deng XX, Shen C, Xie JJ, et al. Multi-factor analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007 Apr; 6(2): 141-6.

206. Busquets J. Factores pronóstico del donante en el trasplante hepático en humanos (tesis doctoral). Barcelona: Universidad de Barcelona; 2001.

207. Llado L, Xiol X, Figueras J, Ramos E, Memba R, Serrano T, et al.; Thosin Study Group. Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complications: results from a prospective multicenter randomized study. *J Hepatol* 2006 Apr; 44(4): 710-6. Epub 2006 Jan 24. Erratum in: *J Hepatol*. 2006 Jul; 45(1): 166.

208. Charlton M, Seaberg E. Impact of immunosuppression and acute rejection on recurrence of hepatitis C: results of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Liver Transpl Surg* 1999 Jul; 5(4 Suppl 1): S107-14.

BIBLIOGRAFÍA

209. Fisher LR, Henley KS, Lucey MR. Acute cellular rejection after liver transplantation: variability, morbidity, and mortality. *Liver Transpl Surg* 1995 Jan; 1(1): 10-5.

210. Seiler CA, Renner EL, Czerniak A, Didonna D, Buchler MW, Reichen J. Early acute cellular rejection: no effect on late hepatic allograft function in man. *Transpl Int* 1999; 12(3): 195-201.

211. Tippner C, Nashan B, Hoshino K, Schmidt-Sandte E, Akimaru K, Boker KH, et al. Clinical and subclinical acute rejection early after liver transplantation: contributing factors and relevance for the long-term course. *Transplantation* 2001 Sep 27; 72(6): 1122-8.

212. Beaudreuil S, Samuel D, Rouas-Freiss N, Durrbach A. New aspect of immunosuppressive treatment in liver transplantation. How could you induce tolerance in liver transplantation? *Transpl Immunol* 2007 Feb; 17(2): 98-107. Epub 2006 Dec 11.

213. Nouri-Shirazi M, Thomson AW. Dendritic cells as promoters of transplant tolerance. *Expert Opin Biol Ther* 2006 Apr; 6(4): 325-39.

214. Eason JD, Loss GE, Blazek J, Nair S, Mason AL. Steroid-free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin induction: results of a prospective randomized trial. *Liver Transpl* 2001 Aug; 7(8): 693-7.

215. Kato T, Yoshida H, Sadfar K, Martínez E, Nishida S, Moon J, et al. Steroid-Free Induction and Preemptive Antiviral Therapy for Liver Transplant Recipients With Hepatitis C: A Preliminary Report from a Prospective Randomized Study. *Transplant Proc* 2005; 37: 1217-1219.

216. Huang L, Koziel MJ. Immunology of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2000 Nov; 16(6): 558-564.

217. Spengler U, Lechmann M, Irrgang B, Dumoulin FL, Sauerbruch T. Immune responses in hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1996; 24(2 Suppl): 20-5.

218. Taggart RA, Terrault NA, Vardanian AJ, Bostrom A, Feng S. Hepatitis C etiology of liver disease is strongly associated with early acute rejection following liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 975-85.

219. Gomez-Manero N, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Cienfuegos JA, et al. Prognostic model for early acute rejection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001 Mar; 7(3):246-54. Erratum in: *Liver Transpl* 2002 Jun; 8(6): 573.

220. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998 Sep; 28(3): 638-45.

221. Farges O, Saliba F, Farhamant H, Samuel D, Bismuth A, Reynes M, et al. Incidence of rejection and infection after liver transplantation as a function of the primary disease: possible influence of alcohol and polyclonal immunoglobulins. *Hepatology* 1996 Feb; 23(2): 240-8.

222. Burton JR Jr, Rosen HR. Acute rejection in HCV-infected liver transplant recipients: The great conundrum. *Liver Transpl* 2006 Nov; 12(11 Suppl 2): S38-47.

223. Perrella O, Sbreglia C, Arenga G, Perrella A, Ferrara A, D'Antonio A, et al. Acute rejection after liver transplantation: Is there a specific immunological pattern? *Transplant Proc* 2006 Dec; 38(10): 3594-6.

BIBLIOGRAFÍA

224. Jain A, Kashyap R, Dodson F, Kramer D, Hamad I, Khan A, et al. A prospective randomized trial of tacrolimus and prednisone versus tacrolimus, prednisone and mycophenolate mofetil in primary adult liver transplantation: a single center report. *Transplantation* 2001 Sep 27; 72(6): 1091-7.

225. Aduen JF, Hellinger WC, Kramer DJ, Stapelfeldt WH, Bonatti H, Crook JE, et al. Spectrum of pneumonia in the current era of liver transplantation and its effect on survival. *Mayo Clin Proc* 2005 Oct; 80(10): 1303-6.

226. Huang SW, Guan XD, He XS, Chen J, Ouyang B. The scoring system for patients with severe sepsis after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006 Aug; 5(3): 364-7.

227. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation* 2006 Dec 27; 82(12): 1625-8.

228. Wechsler B, Le Thi Huong D, Langlois P, Baumer R, Ghesquiere F, Herson S, et al. Corticotherapy and surgery. Apropos of 73 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1985; 136(4): 290-300.

229. Barreiro-Lopez B, Tricas JM, Mauri E, Quintana S, Garau J. Risk factors and prognostic factors in nosocomial pneumonia outside the intensive care units setting. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005 Nov; 23(9): 519-24.

230. García J, Miró JM. Enfermedades producidas por bacterias. In: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*. Madrid: Harcourt-Brace; 1998. p. 2247-392.

231. Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL. Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. *Diabetes Care* 2001 Jun; 24(6): 1044-9.

232. Boyko EJ, Lipsky BA. Infection and diabetes mellitus. In: Harris MI, editor. Diabetes in america. 2nd ed. Bethesda: National Institutes of Health. NIH publication; 1995. p. 485-99.
233. Heal C, Buettner P, Browning S. Risk factors for wound infection after minor surgery in general practice. *Med J Aust* 2006 Sep 4; 185(5): 255-8.
234. Wang Y, Liu YH, Zheng WP, Ming Y, Shen ZY. Study on risk factors for early postoperative infection after orthotopic liver transplantation in adults. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006 Jul; 18(7): 406-8.
235. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005 Aug 1; 41(3): 281-8. Epub 2005 Jun 16.
236. Barber K, Blackwell J, Collett D, Neuberger J. Life expectancy of adult liver allograft recipients in the UK. *Gut* 2006 Sep 28. (Epub ahead of print).
237. Guckelberger O, Mutzke F, Glanemann M, Neumann UP, Jonas S, Neuhaus R, et al. Validation of cardiovascular risk scores in a liver transplant population. *Liver Transpl* 2006 Mar; 12(3): 394-401.
238. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology* 2001 Nov; 34(5): 889-95.
239. Shields PL, Tang H, Neuberger JM, Gunson BK, McMaster P, Pirenne J. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation. *Transplantation* 1999 Aug 27; 68(4): 530-5.

240. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, Gonzalez E, Andreu H, Esmatjes E, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol* 1996 Jul; 25(1): 64-71.

241. Caloglu M, Yurut-Caloglu V, Cosar-Alas R, Saynak M, Karagol H, Uzal C. An ambiguous phenomenon of radiation and drugs: recall reactions. *Onkologie* 2007 Apr; 30(4): 209-14. Epub 2007 Mar 23.

242. Lewy H, Haus E, Ashkenazi IE. Possible linkage between the ability to change the period (τ) of the prolactin and cortisol rhythms in women and breast cancer risk. *Chronobiol Int* 2007; 24(2): 365-81.

243. Kremers WK, Devarbhavi HC, Wiesner RH, Krom RA, Macon WR, Habermann TM. Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: incidence, risk factors and survival. *Am J Transplant* 2006 May; 6(5 Pt 1): 1017-24.

244. Rimola A. Recidiva de la enfermedad primaria. In: Burgos R, editor. *Curso de Actualización en Trasplante Hepático*. Madrid: Drug Farma; 1998. p. 223-29.

245. Rosen HR, Gretch DR, Oehlke M, Flora KD, Benner KG, Rabkin JM, et al. Timing and severity of initial hepatitis C recurrence as predictors of long-term liver allograft injury. *Transplantation* 1998; 65: 1178-82.

246. Tisone G, Orlando G, Cardillo A, Palmieri G, Manzia TM, Baiocchi L, et al. Complete weaning off immunosuppression in HCV liver transplant recipients is feasible and favourably impacts on the progression of disease recurrence. *J Hepatol* 2006 Apr; 44(4): 702-9. Epub 2006 Jan 4.

247. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Benlloch S, et al. Effect of calcineurin inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV-infected liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006 May; 12(5): 762-7.

248. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Aguilera V, Berenguer J. Prediction of fibrosis in HCV-infected liver transplant recipients with a simple noninvasive index. *Liver Transpl* 2005 Apr; 11(4): 456-62.
249. Khalili M, Vardanian AJ, Hamerski CM, Wang R, Bacchetti P, Roberts JP, et al. Management of hepatitis C-infected liver transplant recipients at large North American centres: changes in recent years. *Clin Transplant* 2006 Jan-Feb; 20(1): 1-9.
250. Berenguer M, Rayon JM, Prieto M, Aguilera V, Nicolas D, Ortiz V, et al. Are posttransplantation protocol liver biopsies useful in the long term? *Liver Transpl* 2001 Sep; 7(9): 790-6.
251. Samuel D, Feray C, Bismuth H. Hepatitis viruses and liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1997 Oct; 12(9-10): S335-41.
252. Fukumoto T, Berg T, Ku Y, Bechstein WO, Knoop M, Lemmens HP, et al. Viral dynamics of hepatitis C early after orthotopic liver transplantation: evidence for rapid turnover of serum virions. *Hepatology* 1996 Dec; 24(6): 1351-4.
253. Chazouilleres O, Kim M, Combs C, Ferrell L, Bacchetti P, Roberts J, et al. Quantitation of hepatitis C virus RNA in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1994 Apr; 106(4): 994-9.
254. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, Everhart J, Zetterman R, Lake J, et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998 Sep; 28(3): 823-30.

BIBLIOGRAFÍA

255. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000 Apr; 32(4): 673-84.

256. Kato T, Gaynor JJ, Yoshida H, Montalvano M, Takahashi H, Pylsopoulos N, et al. Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: impact on hepatic fibrosis progression at one year. *Transplantation* 2007 Oct 15; 84(7): 829-35.

257. Vivarelli M, Burra P, Barba GL, Canova D, Senzolo M, Cucchetti A, et al. Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: A prospective study. *J Hepatol* 2007 Dec; 47(6): 793-8. Epub 2007 Sep 24.

258. Pulitanò C, Guzzetti E, Arru M, Ferla G, Aldrighetti L. In defense of the administration of perioperative steroids in liver transplantation. *Liver Transpl* 2008 Jan; 14(1): 124-5.

259. Segev DL, Sozio SM, Shin EJ, Nazarian SM, Nathan H, Thuluvath PJ, et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl* 2008 Apr; 14(4): 512-25.