



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia  
“Dr. Dacio Crespo”

**GRADO EN ENFERMERÍA**  
Curso académico (2018-19)

**Trabajo Fin de Grado**

**“Terapias inmunosupresoras en  
receptores de trasplante hepático”**

Revisión bibliográfica sistemática

Alumno: Asier Sancho Moreno

Tutor/a: D<sup>a</sup> María José Aragón Cabeza

Mayo, 2019

## **GLOSARIO**

**AAD:** Antivirales de acción directa

**AZA:** Azatioprina

**CHC:** Carcinoma hepatocelular / hepatocarcinoma

**CMH:** Complejo mayor de histocompatibilidad humana

**CMV:** Citomegalovirus

**CsA:** Ciclosporina A

**EVL:** Everolimus

**ICN:** Inhibidores de la calcineurina

**imTOR:** Inhibidores de la mammalian target of rapamycin

**MMF:** Micofenolato de mofetilo

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**ONT:** Organización Nacional de Trasplantes

**PTLD:** Post-transplant lymphoproliferative disorder

**RCA:** Rechazo Celular Agudo

**RETH:** Registro Español de Trasplante Hepático

**RVS:** Respuesta viral sostenida

**SRL:** Sirolimus

**TAC:** Tacrolimus

**TH:** Trasplante hepático

**VHC:** Virus de la Hepatitis C

• **Indice:**

1. Resumen.....	1
1.1. Abstract.....	2
2. Introducción.....	3
2.1. Historia y antecedentes.....	3
2.2. Datos estadísticos sobre el trasplante hepático.....	4
2.3. Injerto hepático, ¿por qué se producen rechazos?.....	8
2.4. Justificación.....	11
2.5. Objetivos.....	12
3. Material y métodos.....	12
4. Resultados.....	14
4.1. Supervivencia injerto/paciente y RCA.....	18
4.2. Eficacia y seguridad.....	25
4.3. Complicaciones y/o efectos adversos.....	28
5. Discusión.....	37
6. Conclusiones.....	40
7. Bibliografía.....	42
8. Anexos.....	50

## 1. Resumen

- **Introducción:**

El trasplante hepático se ha considerado uno de los mayores avances en medicina a lo largo de la historia, siendo actualmente el tratamiento de elección frente a cualquier hepatopatía terminal. Gracias a las terapias inmunosupresoras utilizadas posteriori al trasplante, se han obtenido excelentes resultados de supervivencia, logrando una mejora en la calidad de vida de los receptores hepáticos.

- **Material y métodos:**

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica sistemática que analiza la mejora en la calidad de vida del paciente trasplantado y la eficacia del tratamiento de las nuevas terapias inmunosupresoras. Para ello se realizó una búsqueda en los meses de Febrero, Marzo y Abril de 2019, en siete bases de datos: Pubmed, Scielo, BVS (IBECS), LILACS, Cochrane, Google académico y Springer. Se llevó a cabo la selección de artículos que mejor respondían a los objetivos planteados, quedando finalmente cuarenta y cinco publicaciones.

- **Resultados:**

Tras analizar los artículos según las variables a estudiar (supervivencia, eficacia, seguridad y efectos adversos), se comprobó que las terapias inmunosupresoras nuevas, los imTOR, muestran mayor eficacia y seguridad en relación riesgo/beneficio, pues presentan elevada tasa de supervivencia y menor toxicidad que las terapias convencionales.

- **Discusión y conclusión:**

Se ha evidenciado el enorme beneficio que reportan las nuevas terapias inmunosupresoras en los receptores hepáticos. Sin embargo, es necesario seguir investigando al respecto, pues la evidencia científica acerca de las nuevas estrategias inmunosupresoras sigue siendo escasa.

**Palabras clave:** Trasplante hepático, hepatopatía terminal, terapias inmunosupresoras, supervivencia, efectos adversos.

## **Abstract:**

### **- Introduction:**

The hepatic transplant has been considered to be one of the biggest advances in medicine along the history, being at present the election treatment opposite to any terminal liver disease. Thanks to the therapies immunosuppressive used posteriori to the transplant, have obtained excellent survival results, achieving a progress in the quality of life of the hepatic recipients.

### **- Material and methods:**

The work consists of a systematical bibliographical review that analyzes the progress in the quality of life of the transplanted patient and the efficacy of the treatment of the new therapies immunosuppressive. For it a search was realized in February, March and April, 2019, in seven databases: Pubmed, Scielo, BVS (IBECS), LILACS, Cochrane, academic Google and Springer. There was carried out the selection of articles that better they were answering to the raised targets, staying finally forty five publications.

### **- Outcomes:**

After analyzing the articles as the variables to be studied (survival, efficacy, safety and adverse effects), it was proved that the therapies immunosuppressive new, the imTOR, show major efficacy and safety in relation risk / benefit, since they present high valuation of survival and less toxicity than the conventional therapies.

### **- Discussion and conclusions:**

There has been demonstrated the enormous benefit that the new therapies bring immunosuppressive in the hepatic recipients. Nevertheless, it is necessary to keep on investigating on this matter, so the scientific evidence about the new strategies immunosuppressive keeps on being scarce.

### **Key words:**

Liver transplantation, terminal liver disease, immunosuppressive therapies, survival, adverse effects.

## 2. Introducción

### 2.1. Historia y antecedentes

El trasplante de órganos se considera uno de los mayores avances de la medicina a lo largo de la historia. Se inició en el año 1954 cuando el doctor Joseph Murray, en Boston, realizó el primer trasplante renal con éxito entre dos gemelos univitelinos, consiguiendo una supervivencia prolongada a varios años tanto del injerto como del receptor. Dicho trasplante constituyó un banco de pruebas para el trasplante de órganos sólidos, y su éxito y posterior generalización supuso un impulso fundamental para el trasplante de otros órganos sólidos.<sup>1,2</sup>

En 1963, Thomas Starzl realizó el primer trasplante hepático (TH) en Colorado, a un receptor pediátrico que falleció durante la intervención; posteriormente, en 1967, el mismo doctor realizó el primer TH en una paciente de 19 años con diagnóstico de hepatocarcinoma (CHC), en esta ocasión la supervivencia fue de 13 meses.

En Europa, en Cambridge, se realizó el primer TH en el año 1968, por el doctor Roy Calne.<sup>3</sup> Pero hay que destacar que fue en la década de los 80, coincidiendo con los avances en las terapias inmunosupresoras, cuando se logró que pasara de ser considerada una técnica experimental en sus inicios a un tratamiento estándar para la enfermedad hepática terminal.<sup>2</sup>

En junio de 1983, durante la conferencia de consenso del *National Institute of Health of the United States* en Washington D.C. se concluyó que el TH es la modalidad terapéutica válida para las enfermedades hepáticas en estadio terminal. En décadas posteriores se consolidan otros avances técnicos en el trasplante hepático como el trasplante de hígado reducido (conocido también como hígado dividido, injerto parcial o Split), trasplante hepático dominó o secuencial, o los trasplantes simultáneos de dos o más órganos.<sup>1,3</sup>

En 1989 se llevó a cabo el primer TH de donante vivo con éxito en Chicago, y en 1996 se realizaron los primeros trasplantes hepáticos tipo Split en Hamburgo.<sup>1,2</sup>

En España, el primer TH de donante en asistolia se realizó en febrero de 1984 en Barcelona, por los doctores Margarit y Jaurrieta, y en el año 1986 en el Hospital La Paz, de Madrid. En el año 1993, en Madrid, se realizó el primer TH infantil de donante vivo, y al año siguiente el primer TH entre adultos de donante vivo, por el doctor Moreno González, siendo el primero así mismo en Europa.<sup>1,3</sup>

Por lo tanto, el TH a nivel mundial, es la terapia de elección en el fallo hepático agudo con indicadores de mal pronóstico, insuficiencia hepática crónica, manejo de tumores hepáticos primarios y enfermedades metabólicas. Actualmente, presenta muy buenas tasas de supervivencia injerto / paciente a largo plazo, logrando una mejora en la calidad de vida de los receptores hepáticos. Estos buenos resultados han sido posibles gracias al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, mejores cuidados postoperatorios y avances en los tratamientos con los nuevos y cada vez más efectivos fármacos inmunosupresores.<sup>4</sup>

En España, según el autor Rafael Matesanz<sup>5</sup>, las mejoras desarrolladas en la técnica quirúrgica, las terapias inmunosupresoras, los cuidados post-operatorios y la selección donante-receptor, han supuesto mejores perspectivas en relación a la supervivencia y calidad de vida. Uno de los datos más relevantes sobre la evolución del TH en España, es el incremento significativo registrado por las tasas de supervivencia siendo del 85%, 73% y 62% a 1, 5 y 10 años, respectivamente.<sup>5</sup>

## **2.2. Datos estadísticos sobre el TH**

Según el registro de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), en el año 2017, España mantiene su liderato mundial en trasplantes, con 113,4 trasplantes por millón de población (p.m.p) superando a EEUU con 109,7 p.m.p y a la media de la Unión Europea, siendo ésta de 66,9 p.m.p.<sup>6</sup>

Respecto a la tasa de donación de órganos, según la ONT y de la Organización Mundial de la Salud, en España se mantiene el liderato Internacional con 47 p.m.p, situándose por encima de EEUU (31,7), Canadá (21,9), Australia (20,8) y Rusia (4). Dentro de la Unión Europea (UE), España se sitúa a la cabeza de donación de órganos con 47 p.m.p, seguida de Portugal (34,1), Croacia (33,3) y Bélgica (30,5).<sup>6</sup>

En la UE, en el año 2017, los trasplantes de órganos fueron en total 34.024, de los cuales 7.984 fueron hepáticos (23,46%). Ese mismo año, España aportó el 19,2% de todas las donaciones de órganos a la UE, y el 6,4% a nivel mundial.<sup>6</sup>

En 2018, España incrementó su tasa de trasplantes, siendo 114 p.m.p. Según la directora de la ONT, Beatriz Domínguez-Gil, España alcanzó nuevos máximos históricos tanto en número de donantes (2.241) como número de trasplantes de órganos sólidos realizados (5.318), descienden ligeramente los trasplantes hepáticos (1.230) posiblemente por haber descendido la indicación, debido a los nuevos fármacos antivirales de acción directa (AAD) frente al virus de la hepatitis C, así como a las nuevas estrategias inmunosupresoras.<sup>7</sup>

La donación en asistolia (donante muerto) se impone como la vía más clara de expansión del número de trasplantes (61,8%) en contraposición a los donantes fallecidos por accidente de tráfico, los cuales descienden considerablemente, situándose en un 3,8% del total de donantes. En cuanto a la edad de los donantes, el 57% superan los sesenta años, el 31% supera los setenta años y el 9% superan los ochenta años, siendo la edad máxima de un donante hepático de 91 años. Solo un 14% de los donantes son menores de 45 años.<sup>7</sup>

Es destacable en España la reducción de las listas de espera de trasplante hepático puesto que del año 2017 al año 2018 se ha reducido un 19%.<sup>7</sup> Aun así, aunque es elevado el número de donaciones, sigue siendo inferior del que sería preciso para satisfacer las necesidades de los pacientes en lista de espera de TH, pues en el año 2017, solo en la UE fallecieron, cada día, 10 pacientes a la espera de un trasplante.<sup>1,6</sup>

Desde el primer TH realizado en España en el año 1984 hasta diciembre del año 2018 se han realizado un total de 27.382 TH (23,81% de los trasplantes totales), habiendo también aumentado el número de hospitales acreditados para realizar esta técnica a nivel nacional, pasando de los cinco hospitales que iniciaron la técnica en 1986 a los veintiséis que existen en la actualidad (tanto en población adulta como población pediatría).<sup>7</sup>

Por Comunidades Autónomas (CCAA) Castilla y León destaca por su mayor incremento porcentual de donantes, superando los 50 p.m.p a nivel nacional.<sup>7</sup> El

número de TH realizados en adultos en el período entre 1990 y 2018, según el “Registro Español de Trasplante Hepático” (RETH) <sup>7, 8, 9</sup> se puede ver en la Tabla 1.

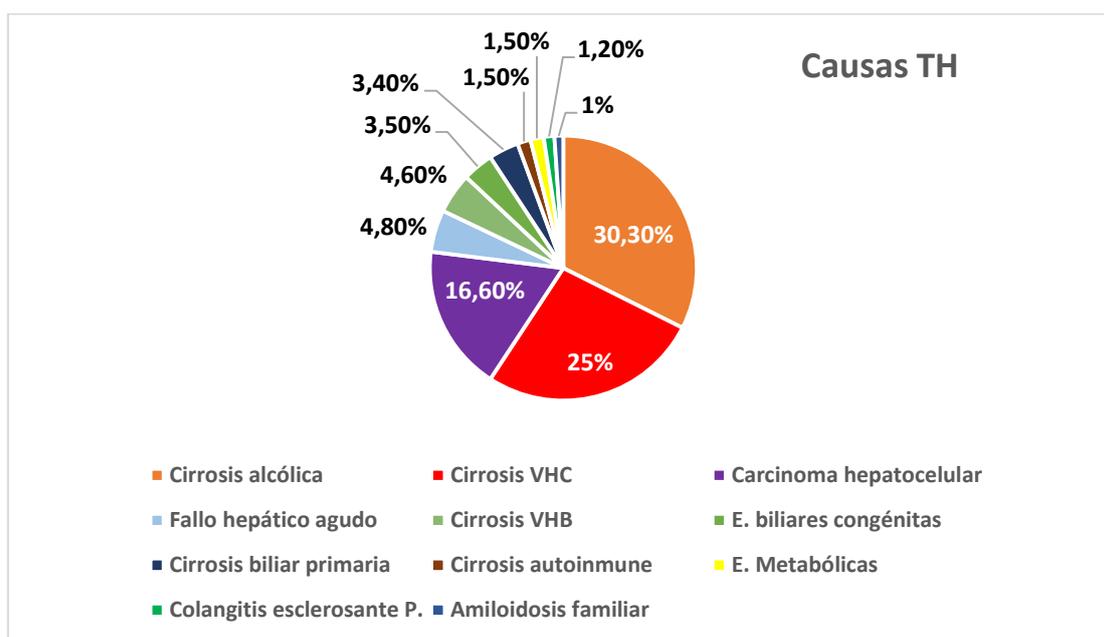
**Tabla 1. Nº de TH realizados es España por CCAA según el RETH, 1990-2018.**

Comunidades Autónomas	Años					
	1990	2000	2010	2016	2017	2018
<b>Andalucía</b>	36	123	168	195	223	227
<b>Aragón</b>	0	28	31	34	31	15
<b>Asturias</b>	0	0	29	40	48	44
<b>Canarias</b>	0	23	40	51	45	43
<b>Cantabria</b>	1	33	17	25	27	19
<b>Castilla y León</b>	0	0	38	37	52	40
<b>Cataluña</b>	117	190	158	167	160	182
<b>C. Valenciana</b>	0	112	108	135	143	136
<b>Extremadura</b>	0	0	9	29	23	31
<b>Galicia</b>	2	121	76	144	105	124
<b>Madrid</b>	118	196	183	184	199	202
<b>Murcia</b>	19	44	45	66	91	72
<b>Navarra</b>	4	22	17	18	25	20
<b>País Vasco</b>	0	62	57	87	75	75
<b>TOTAL anual</b>	<b>313</b>	<b>954</b>	<b>971</b>	<b>1159</b>	<b>1247</b>	<b>1230</b>

Fuente: Elaboración propia. <sup>7, 8, 9</sup>

Atendiendo al diagnóstico principal de los pacientes trasplantados, las primeras causas de TH descritas por orden son: cirrosis enólica, cirrosis por VHC y hepatocarcinoma (CHC). Se pueden observar más detalladamente en la Imagen 1.

**Figura 1. Causas del Trasplante Hepático.**



Fuente: Elaboración propia.<sup>7, 8, 9</sup>

La Memoria de Resultados 2016 del RETH, refleja los datos de la supervivencia de los pacientes e injertos con TH. Tabla 2:

**Tabla 2. Supervivencia del paciente/injerto tras el TH desde 1984-2016, en España.**

Supervivencia (%) /Tiempo	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
<b>Supervivencia paciente (n = 20.771)</b>	94.6	91.5	86.1	78.7	73.4	62.3	51.8	42.4	34.2
<b>Supervivencia injerto (n = 22.728)</b>	90.2	86.1	79.1	70.7	64.9	53.5	43.4	34.4	26.8

Fuente: Elaboración propia.<sup>7, 8, 9</sup>

Estos buenos resultados de supervivencia se han logrado, en gran medida, por la utilización de fármacos inmunosupresores anticalcineurínicos logrando disminuir tanto la incidencia de episodios de rechazo agudo (AR) como del rechazo crónico (CR). Sin embargo, la toxicidad asociada al uso prolongado de estos fármacos no es en absoluto desdeñable, siendo sus efectos adversos más importantes: infecciones, tumores, insuficiencia renal o complicaciones cardiovasculares.<sup>1</sup>

Las Indicaciones, contraindicaciones y complicaciones más comunes relacionados con TH se detallan en el anexo 1, tabla 1, tabla2 y tabla3 respectivamente.<sup>10</sup>

### **2.3. Injerto hepático. ¿Por qué se producen rechazos?**

La inmunidad celular es la responsable de que se produzcan los episodios de rechazo. La activación de los linfocitos T, y posterior activación de los linfocitos B, se inicia a través de la presentación de antígenos y posterior reconocimiento, mediado por el Complejo mayor de histocompatibilidad humana (CMH). Cuando se altera el proceso de activación se produce una sobreestimulación de los anticuerpos como arma dañina, desencadenando una reacción de hipersensibilidad, lo cual conlleva a que se produzca el rechazo del injerto hepático. La regulación del linfocito T es crucial para finalizar dicha activación. Es por ello, la gran importancia de las terapias inmunosupresoras, cuyo objetivo, hablando en términos generales, es inhibir la activación del sistema inmunológico.<sup>11, 12</sup>

Se ha observado que la presencia de anticuerpos contra los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA) es baja en la primera fase del trasplante.<sup>12</sup>

Los autores Miguel González-Molina et al. destacan 2 tipos de rechazo: el rechazo hiperagudo y el rechazo humoral agudo (AR). El primero generalmente es irreversible debido a la alta concentración de los anticuerpos y a su elevada afinidad por el aloinjerto. El segundo en cambio es reversible, dado que la expresión de los anticuerpos está más disminuida y por tanto es menos grave.<sup>12</sup> Existen elementos clave en señalización linfocitaria con nuevos biomarcadores predictivos que permitan predecir el AR temprano y hacer un seguimiento óptimo de la enfermedad y su actividad. Las células T CD4 (o células T auxiliares) sirven como biomarcadores naturales del AR en el TH, permitiendo monitorearlo durante el 1ºmes postrasplante.<sup>11, 13</sup>

En estudios recientes, los autores Sun JC et al. señalan que las células natural killer (NK) también desempeñan un papel sustancial en la regulación de la aceptación o el rechazo de los aloinjertos, pudiendo resultar importante en el desarrollo de la vasculopatía del trasplante.

Otro estudio publicado en 2018 por los autores Kelley Núñez et al.<sup>14</sup> señala también la importancia de la lesión I/R (isquemia y reperfusión) siendo esta la principal causa de lesión hepatocelular en el TH. La disfunción temprana del injerto y el rechazo mediado por el sistema inmunitario están estrechamente relacionados con el grado de lesión I/R. La activación del complemento puede tener implicaciones en el rechazo, por lo que desactivar su cascada podría ser una estrategia clínica eficaz para amortiguar la lesión I/R y reducir la función del injerto retardada en el trasplante de hígado.<sup>14</sup>

Otras causas del rechazo podrían ser el CR y el rechazo por reinfección de VHC (VHCR). La VHCR después del TH afecta al 50 - 80% de los receptores, provocando una progresión acelerada hacia la cirrosis, finalmente con pérdida del injerto.<sup>13</sup>

Como se ha visto hasta ahora, y por las diferentes causas que llevan al rechazo del injerto hepático, es importante controlar las reacciones del sistema inmunológico, y esto se consigue gracias a la acción de las terapias inmunosupresoras.

Las terapias inmunosupresoras suponen la administración de fármacos con el objetivo de deprimir la reactividad inmunitaria.<sup>15</sup>

Los fármacos inmunosupresores controlan la diferenciación y función de las células T CD4+, necesarias para coordinar las diversas actividades del sistema inmune, provocando así una falta de respuesta inmunológica contra los antígenos del donante desarrollados por el receptor eludiendo, de esta forma, el rechazo del injerto y aumentando la supervivencia del mismo y, por consiguiente, del paciente.<sup>13</sup>

La primera etapa del desarrollo de las terapias inmunosupresoras tuvo lugar en la década de los 60, usando fármacos citostáticos y antimetabolitos de acción no específica para controlar las células neoplásicas. La siguiente etapa fue la del desarrollo de inmunosupresores ya específicos, limitándose principalmente a la eliminación de las células inmunocompetentes, los linfocitos, destacando así suero o globulina antilinfocítica y los esteroides (estos últimos poseen gran actividad linfocitolítica). El protocolo inmunosupresor más común fue la combinación de azatioprina y corticosteroides, mejorando significativamente la supervivencia del aloinjerto. Sin embargo, presentaban una gran variedad de efectos secundarios adversos, entre los cuales se destaca la toxicidad directa de órganos. En la

actualidad, la inmunoterapia se basa en la inmunofarmacología, caracterizado por la regulación selectiva de subpoblaciones definidas de células inmunocompetentes.<sup>15</sup>

Según la OMS, las Ciclosporinas (CsA) son el primer medicamento que ha cumplido estos requisitos, demostrando tener un valor clínico permanente. El objetivo final de las terapias inmunosupresoras es la inducción de la depresión específica del antígeno de la reactividad del aloinjerto.<sup>15</sup>

Los inhibidores de la calcineurina (ICN) como la CsA y el tacrolimus (TAC) son actualmente la columna vertebral de la inmunosupresión<sup>4</sup>, siendo ampliamente utilizados para la prevención del rechazo postrasplante, mejorando la supervivencia injerto/paciente.<sup>16, 17</sup> Sin embargo, los ICN presentan efectos adversos importantes: neuro y nefrotoxicidad, aparición de Diabetes Mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia y aumento en la frecuencia de tumores novo.<sup>4, 16</sup>

En contraposición al efecto nefrotóxico de los ICN están los inhibidores de la *mammalian target of rapamycin*, (imTOR, según sus siglas en inglés), como son el everolimus (EVL) y el sirolimus (SRL). Estos nuevos fármacos inmunosupresores presentan propiedades antitumorales y muy poco efecto neurotóxico y nefrotóxico. Su introducción permite minimizar la exposición a los ICN, reduciendo de esta manera la disfunción renal postrasplante.<sup>4, 18, 19</sup>

Con todo, pese a la gran eficacia y seguridad de los imTOR, los estudios realizados sobre ellos siguen siendo escasos. Es por ello que los ICN siguen siendo la piedra angular en el tratamiento inmunosupresor en el TH.<sup>18</sup>

Los antivirales de acción directa (AAD) también están muy relacionados con las terapias inmunosupresoras, especialmente en pacientes con TH coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), resultando ser muy efectivos en el pronóstico de estos pacientes.<sup>20, 21</sup> Gracias al desarrollo de los AAD y a su enorme beneficio, se ha podido dejar de lado a los fármacos que presentan mayores efectos adversos, como el interferón pegilado y la ribavirina, utilizados previamente como tratamiento estándar de pacientes coinfectados por VHC o VIH.<sup>20, 22</sup>

Los inhibidores de síntesis de purinas, como son los fármacos azatioprina (AZA) y micofenolato de mofetilo (MMF) también son otra de las terapias inmunosupresoras

utilizadas debido a la ausencia de efectos nefrotóxicos. La desventaja de éstos fármacos se administran en combinación con otros inmunosupresores, puesto que aplicados en monoterapia aumentan la tasa de rechazo celular agudo (RCA).<sup>4</sup>

Otras opciones en la inmunosupresión son los fármacos esteroides y los anticuerpos. Los esteroides son utilizados para prevenir el RCA durante los primeros meses postrasplante hepático (post-TH), intentando suspenderlos del tratamiento antes del sexto mes post-TH para evitar sus efectos adversos a largo plazo, como por ejemplo el infarto cardiaco. Los anticuerpos, por su parte, son utilizados en situaciones específicas, cuando se produce un RCA resistente a los esteroides.<sup>4</sup>

## **2.4. Justificación**

En la actualidad, el tratamiento estándar frente a cualquier afectación hepática grave es, sin duda, el trasplante de hígado. La evolución y pronóstico de este tipo de patologías ha experimentado, en los últimos años, una notable mejora tanto en la supervivencia como en la calidad de vida de los pacientes.

Los receptores de un trasplante hepático presentan múltiples necesidades y experimentan numerosos cambios ante esta nueva situación, como puede ser la afectación de la herida quirúrgica, modificación de la dieta, adherencia al tratamiento farmacológico el resto de su vida, etc. Ante esta nueva situación presente, enfermería tiene un papel muy importante. Los cuidados enfermeros que precisan estos pacientes trasplantados son muy complejos y requieren un conocimiento exhaustivo, tanto de los cuidados previos al tratamiento quirúrgico, como los planificados para la intervención y el seguimiento y tratamiento en el post-operatorio inmediato. Es importante desde el punto de vista de enfermería centrarse en proporcionar educación para la salud, tanto a nivel individual como a nivel poblacional, asegurando la importancia de que exista una correcta adherencia al tratamiento y a las nuevas adaptaciones en su calidad de vida.

Es necesario fomentar hábitos de vida saludable para el mantenimiento de la salud así como realizar prevención primaria sobre los factores de riesgo de hepatopatías. Por todo ello se consideró importante profundizar en las consecuencias sobre la

salud para implementar los cuidados enfermeros, realizando así una atención integral al paciente.

## 2.5. Objetivos

- General: Analizar la mejora en la calidad de vida del paciente trasplantado y la eficacia del tratamiento de las nuevas terapias inmunosupresoras.
- Específico:
  - Comparar las estrategias inmunosupresoras convencionales frente a las nuevas terapias.
  - Analizar las variables que influyen en el uso de fármacos inmunosupresores: supervivencia del injerto/paciente, eficacia y seguridad, posibles complicaciones asociadas a su uso, así como las recomendaciones actuales.

## 3. Material y métodos:

Para la realización de esta revisión bibliográfica sistemática, se han llevado a cabo una serie de búsquedas en diferentes bases de datos. En primer lugar, la estrategia de búsqueda ha comenzado con el planteamiento de una pregunta de investigación, siguiendo el formato PICO (Tabla 3).

**Tabla 3. Componentes pregunta PICO de sackett**

Pregunta PICO		
<b>P</b>	<b>P</b> acient/Pacientes	Pacientes adultos trasplantados
<b>I</b>	<b>I</b> ntervention/Intervención	Aplicación nuevas terapias inmunosupresoras
<b>C</b>	<b>C</b> omparison/Comparación	Aplicación terapias inmunosupresoras convencionales
<b>O</b>	<b>O</b> utcomes/Resultados	Reducir efectos adversos y mejora calidad de vida

Fuente: Elaboración propia.

La pregunta PICO es: ¿En los pacientes adultos con trasplante hepático (P), la aplicación de las nuevas terapias inmunosupresoras (I) respecto a las terapias convencionales (C) reducen los efectos adversos y mejoran la calidad de vida (O)?

Posteriormente, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en ciertos buscadores y bases de datos científicas: SciELO, LILACS, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), IBECs, PubMed, Google Académico, Cochrane, Organización Mundial de la Salud (OMS), Springer, Organización Nacional de Trasplantes (ONT), Registro Español de Trasplantes Hepáticos (RETH), Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar social (MSCBS) y Portal de salud de Castilla y León (Sacyl).

Tipos de estudios:

- Ensayos clínicos (metanálisis, prospectivos, retrospectivos, multicéntricos, aleatorizados).
- Revisiones bibliográficas.

Seguidamente, se han elegido una serie de palabras clave y se ha traducido el lenguaje natural, que utiliza términos libres, a lenguaje controlado empleando unos descriptores. Para ello, se han utilizado los tesauros DeCS (Descriptores en ciencias de la salud) y MeSH (Medical subjects headings) que contienen descriptores que han ayudado a que la búsqueda sea más precisa. Asimismo, la traducción de los descriptores al inglés ha permitido la búsqueda en bases de datos internacionales (Anexo 2). Los términos elegidos se han combinado mediante los operadores booleanos, “AND” y “OR”. Por otra parte, se han utilizado las comillas para buscar frases literales y paréntesis para indicar preferencias en las búsquedas y que estas sean más precisas.

Antes de comenzar la búsqueda, se establecieron los criterios de inclusión y exclusión para delimitar las características de los artículos que serían seleccionados en este estudio.

Criterios de inclusión:

- Artículos en inglés y español.
- Artículos de texto completo, gratuitos y de pago.
- Estudios realizados en humanos.

- Artículos publicados en los últimos 10 años (2009-2019). Se tuvieron que ampliar los límites en 8 estudios (1 estudio del año 2004, 5 estudios del año 2006, 1 estudio del año 2007 y 1 estudio del año 2008), para completar mejor los resultados.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Artículos y documentos relacionados con pacientes con trasplante hepático.

Criterios de exclusión:

- Duplicidad de artículos.
- Pacientes pediátricos.
- Pacientes sanos.

Se pudo acceder a los artículos de pago gracias a las herramientas de la Universidad de Valladolid.

Se comprobó la fiabilidad de los artículos para incluirlos en este Trabajo Fin de Grado aplicando los cuestionarios Caspe y Consort.

#### **4. Resultados:**

Se realizó la búsqueda bibliográfica en diferentes bases científicas durante los meses Febrero, Marzo y Abril de 2019, obteniendo los siguientes resultados:

- SciELO: Utilizando los filtros “en España” y “artículo publicado desde 2015” y los descriptores mencionados en el anexo 3, se realizaron en total 12 búsquedas, seleccionando finalmente 7 artículos para incluir en este estudio.
- PubMed: Utilizando los filtros “<10 años”, “texto completo y gratuito”, “especie humana” y los descriptores mencionados en el anexo 3, se realizaron en total 15 búsquedas, seleccionando finalmente 13 artículos para incluir en este estudio.
- LILACS: Se utilizaron los descriptores mencionados en el anexo 3, sin aplicar ningún tipo de filtro. Se realizaron en total 4 búsquedas, se encontraron

inicialmente cinco artículos de interés, de los cuales tres estaban duplicados, seleccionando finalmente 2 artículos para incluir en este estudio.

▪ BIBLIOTECA VIRTUAL EN SALUD (BVS): Incluye la base de datos IBECS. Utilizando los filtros “búsqueda bibliográfica” y “artículos a texto completo” y los descriptores mencionados en el anexo 3, se realizaron en total 4 búsquedas, seleccionando finalmente 3 artículos para incluir en este estudio.

▪ GOOGLE ACADÉMICO: Utilizando los filtros “artículos publicados desde 2015” y los descriptores mencionados en el anexo 3, se realizaron en total 3 búsquedas, no seleccionando finalmente ningún artículo, pues no cumplían con los criterios de inclusión establecidos.

.COCHRANE: Se realizó una búsqueda con los descriptores mencionados en el anexo 3, seleccionando finalmente 1 artículo, que incluía 26 ensayos clínicos, para incluir en este estudio.

Se encontraron también otros 19 artículos de interés a partir de enlaces de 7 estudios, previamente seleccionados tras su lectura crítica.

Además, se realizó una serie de búsquedas en otros tipos de fuentes:

Organización Mundial de la Salud (OMS), Biblioteca Virtual del Portal de Salud de Castilla y León (Sacyl), Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social (MSCBS), Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y Registro Europeo de Trasplante Hepático (RETH).

En el anexo 3, se detalla en tablas el proceso de búsqueda realizado, explicando detenidamente:

- Número de resultados obtenidos en la búsqueda inicial sin aplicar filtros ni criterios de inclusión.
- Número de artículos preseleccionados tras aplicar los filtros y criterios de inclusión.
- Número de artículos seleccionados tras lectura crítica completa.
- Número de artículos definitivos para incluir finalmente en nuestro estudio.

▪ Análisis de la búsqueda:

Se realizaron un total de 39 búsquedas en las bases de datos señaladas y se obtuvieron 95 estudios. Aplicando los criterios de inclusión definidos se restringe a 72 los artículos utilizados. Tras descartar la bibliografía duplicada en las distintas bases de datos y tras una lectura crítica de los artículos, el número total de referencias seleccionadas fueron 26, a los que se añaden otros 19 artículos de interés que se encontraron a partir de enlaces de otros estudios ya seleccionados con anterioridad, resultando finalmente un total de 45 artículos, de los cuales 39 son ensayos clínicos (prospectivos, retrospectivos, metanálisis, multicéntricos, aleatorizados) y 6 son revisiones bibliográficas (anexo 4).

A continuación se presentan los resultados obtenidos según las variables clínicas objeto de estudio:

- Supervivencia injerto / paciente y rechazo celular agudo (RCA).
- Efectividad y seguridad.
- Complicaciones y efectos adversos (nefrotoxicidad, neurotoxicidad, mielotoxicidad, edema periférico, hiperlipidemia, tumores novo y CHC, infecciones, PTDL, toxicidad pulmonar, dehiscencia herida quirúrgica y complicaciones de la arteria hepática).

En todas ellas se valora el Riesgo/beneficio de las diferentes terapias inmunosupresoras.

Para clarificar el tema de estudio se ha elaborado una tabla resumen respecto a las terapias inmunosupresoras (tabla 4), mostrando los diferentes grupos de terapias inmunosupresoras y los fármacos pertenecientes a cada grupo, así como los fármacos coadyuvantes también utilizados junto con estas terapias.

**Tabla 4. Terapias inmunosupresoras.**

<b>Fármacos inmunosupresores</b>			
<b>TERAPIAS INMUNOSUPRESORAS</b>	<b>Grupos de fármacos:</b>	<b>Fármacos:</b>	<b>Acción:</b>
<b>TERAPIAS CONVENCIONALES</b>	<b>Inhibidores de la calcineurina (ICN)</b>	Ciclosporina A (CsA)	Inhiben la acción de la calcineurina, proteína responsable de la estimulación de linfocitos.
		Tacrolimus (TAC)	
	<b>Inhibidor de la síntesis de purinas</b>	Azatioprina (AZA, tiopurinas)	Fármaco utilizado para prevenir la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune.
Micofenolato de mofetilo (MMF)		Utilizado para prevenir RCA en trasplantes de órganos.	
<b>TERAPIAS NUEVAS</b>	<b>Inhibidores mamífero objeto de la rapamicina (imTOR)</b>	Everolimus (EVL)	Reducen la respuesta inmunitaria dependiente de la vía mTOR (mamífero objetivo de la Rapamicina).
		Sirolimus (SRL)	
	<b>Otros fármacos coadyuvantes</b>	Anticuerpos monoclonales	Se usan para tratar algunos tipos de cáncer.
		Antivirales de Acción Directa (AAD)	Mantienen una respuesta viral sostenida (RVS) en aquellos pacientes con trasplante que estén coinfectados por el VIH / VHC
		Corticosteroides	Hormonas del grupo esteroide, utilizados para prevenir el RCA en trasplantes de órganos

Fuente: Elaboración propia

#### 4.1 SUPERVIVENCIA INJERTO / PACIENTE Y RCA

Un metanálisis en red, publicado en 2017 por los autores Rodríguez P. et al.<sup>23</sup> incluyó un total de 26 ensayos clínicos, comparando las terapias inmunosupresoras ICN e imTOR, con un total de 3842 pacientes. El seguimiento en los ensayos varió de tres a 144 meses. La inmunosupresión de mantenimiento utilizada con más frecuencia como control fue el TAC. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (21 ensayos; 3492 participantes) ni en la pérdida del trasplante (15 ensayos; 2961 participantes) al seguimiento máximo entre los diferentes regímenes de inmunosupresión de mantenimiento. En la comparación directa realizada a partir de un único ensayo que incluyó 222 participantes, con TAC más SRL se observó un aumento en la mortalidad (1,3 - 6,7%) y en la pérdida del injerto (1,3 - 4,6%) en comparación con el TAC.

Un ensayo clínico publicado en 2014 en Colombia, por los autores Yuli Agudelo Berruecos et al.<sup>24</sup> incluyeron a 719 pacientes. Realizan una comparación entre los fármacos imTOR e ICN, en distintas terapias combinadas en pacientes con TH. La efectividad en relación a la supervivencia, tanto del paciente como del injerto, al año fue similar, superando el 95% en ambos grupos. En relación al RCA, se obtuvieron mejores resultados en el grupo de los imTOR (4%) frente al grupo de los ICN (11%).

En el estudio de cohorte, de práctica clínica en España, multicéntrico y retrospectivo, que incluía a 477 pacientes y publicado en el año 2015 por el autor Bilbao I et al. evidencia una mejora renal en receptores TH después de la conversión temprana a EVL. La tasa de supervivencia renal tras el TH antes y después de la conversión a EVL se puede observar en la tabla 5. Los resultados muestran también el grado de supervivencia a los tres años tras la conversión a EVL en aquellos pacientes con TH que presentaban disfunción renal, tumores novo y CHC, siendo la supervivencia de 83%, 71% y 59,5%, respectivamente.<sup>25</sup>

**Tabla 5. Supervivencia renal antes y después de haber introducido el EVL**

Supervivencia renal tras TH antes de la conversión a EVL (años) (n=477)			Supervivencia renal tras TH después de la conversión a EVL (años) (n=477)		
5 años	10 años	15 años	1 año	3 años	5 años
78,4%	64,2%	56,8%	88,2%	72,1%	60,8%

Fuente: Elaboración propia.<sup>25</sup>

Un ensayo clínico publicado en el año 2016 en España, por los autores Gastaca M et al. estudiaron a 28 pacientes tratados con EVL durante el primer mes post-TH mostrando una supervivencia de los receptores de TH al año superior al 92%.<sup>26</sup>

Un estudio comparativo retrospectivo, publicado en el año 2014 en Brasil, por los autores Lucas S et al. evaluaban las complicaciones asociadas al uso de TAC durante el primer mes post-TH. Incluyeron a 44 pacientes, siendo las indicaciones más frecuentes para el TH: cirrosis por hepatitis C y cirrosis enólica. Los resultados demostraron una supervivencia mayor al 90% a pesar d los efectos nefrotóxicos relacionados con los ICN.<sup>27</sup>

Se realizó un ensayo clínico por los autores Mercedes Rubio et al <sup>28</sup>, publicado en España, en el que incluyeron a 10 pacientes que desarrollaron trastorno linfoproliferativo post-TH (PTDL) siendo tratados con inmunosupresores ICN. Cabe destacar que sólo el 50% de los pacientes finalizaron el estudio, mostrando una supervivencia global del 60% al año y 50% a los tres y cinco años post-TH. Se demostró que la terapia inmunosupresora supuso una regresión de la PTDL hasta un 50% de los casos. A partir de estos resultados, los autores recomendaron reducir la terapia inmunosupresora basada en los ICN, agregando a su vez fármacos con efecto antitumoral, como los imTOR, mejorando de esta manera la supervivencia del paciente.

Un artículo de revisión publicado en el año 2018 en Japón, por los autores Fu R et al muestra que dichos fármacos ICN también provocan reacciones graves, por lo que recomiendan la necesidad de la monitorización terapéutica de los ICN de forma

individual para cada paciente. Destacan también que el fármaco TAC es de acción similar a la CsA, pero con menor toxicidad asociada.<sup>17</sup>

Un ensayo clínico individual, publicado el año 2017 en España, por los autores Cristina G et al.<sup>16</sup> realizaron un seguimiento durante tres meses a una paciente con TH, siendo la causa del trasplante un CHC. La paciente comenzó el tratamiento inmunosupresor con TAC, pero posteriormente se realizó la conversión a EVL el día 42 post-TH, debido al desarrollo de nefrototoxicidad y neurotoxicidad. En el segundo mes post-TH la función del injerto presentaba datos compatibles con RCA, por lo que se decidió continuar con la administración de EVL, asegurándose de esta manera la supervivencia del injerto y evitando los efectos adversos producidos por los ICN, los cuales se habían logrado revertir tras su retirada.

Otra revisión bibliográfica publicada el año 2017, por los autores Rubín Suárez A et al.<sup>18</sup> recomiendan el uso de los fármacos imTOR después de un TH, afirmando que la supervivencia global post-TH ha mejorado, siendo al año superior al 80% y a los cinco años superior al 70%, consiguiendo a su vez minimizar la exposición a los fármacos ICN y sus efectos adversos derivados. Sin embargo, este mismo estudio señala que, para no comprometer tanto la supervivencia global y prevenir el RCA, aconseja que los fármacos imTOR deben ir acompañados de MMF con eventual apoyo de corticoides y anticuerpos monoclonales. Este mismo artículo analizó los resultados de cuatro ensayos clínicos prospectivos multicéntricos, con la introducción de EVL en el TH novo. Tres de estos ensayos clínicos hablan de la supervivencia global (injerto/paciente) y el RCA, editados por Fischer et al., Masetti et al, y De Simeone P et al.

Fischer et al.<sup>29</sup> en su estudio PROTECT, presentó a 203 pacientes objeto de estudio, con el objetivo de analizar la función renal tras la conversión a EVL en monoterapia, durante un periodo de seguimiento de uno, tres y cinco años. Comparó dos grupos a partir del mes post-TH: el grupo control, que continuó con el tratamiento basado en ICN, y el grupo estudio, tratado con EVL e ICN a dosis reducidas. Sus resultados al año, tres años y cinco años de seguimiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la supervivencia global y el RCA.

Masetti et al.<sup>30</sup> en su ensayo clínico presentó a 78 pacientes objeto de estudio, con el objetivo de analizar el impacto de la retirada precoz (a los 30 días post-TH) del fármaco CsA, seguida de la introducción de EVL en monoterapia, sobre la función renal. Comparó dos grupos: el grupo control, que continuó con el tratamiento basado en CsA, y el grupo estudio, que introdujo el fármaco EVL con una reducción progresiva del fármaco CsA. Al mes post-TH, sus resultados no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la supervivencia global y el RCA.

El autor De Simeone et al.<sup>31</sup> en su estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, en fase III, presentó a 719 pacientes objeto de estudio, dividiéndolos en tres grupos según el tratamiento a seguir: El primer grupo (grupo control) fue tratado con dosis estándar de TAC, el segundo grupo (grupo estudio) fue tratado con dosis de EVL y reducción de TAC, y el tercer grupo (grupo TAC eliminación), en el que se eliminó de forma completa el fármaco TAC. Cabe destacar que el tercer grupo tuvo que ser eliminado prematuramente debido a que presentaban una elevada tasa de RCA. Se realizó un seguimiento a los pacientes durante un periodo de 12, 24 y 36 meses. Los resultados de este estudio en cuanto a supervivencia global y el RCA fueron similares a los resultados de los dos anteriores ensayos clínicos ya mencionados, no mostrando ninguna diferencia estadísticamente significativa durante el periodo de seguimiento. El autor de este estudio concluye que, a la vez que se introduce el fármaco EVL, se debe reducir de forma progresiva las dosis de los fármacos ICN, pero no su retirada completa, pues aumentan las probabilidades de que exista un RCA, como bien demostró en sus resultados con el grupo TAC eliminación.

Un estudio observacional retrospectivo, publicado en 2014 por los autores Florencia A et al.<sup>32</sup> analizó cómo se podía evitar la aparición de los tumores novo en pacientes post-TH tratados con dosis triple de TAC, MMF y corticoides, durante un periodo de seguimiento de uno, tres y cinco años post-TH. Realizaron un seguimiento a 159 pacientes post-TH, de los cuales 12 de ellos desarrollaron neoplasias, siendo estos los pacientes objeto de estudio. La supervivencia global fue 83%, 74% y 55% en uno, tres y cinco años, respectivamente. La supervivencia después del diagnóstico de neoplasia post-TH fue de 72% y 43% durante uno y cinco años, respectivamente.

Este mismo estudio señala que las neoplasias más frecuentes en pacientes post-TH son: neoplasia cutánea y adenocarcinoma. También destaca que, la incidencia de las neoplasias aumenta entre un 3 y 26% tras un TH, siendo esta incidencia aún mayor en aquellos pacientes con edades entre 45-65 años, siendo ésta la edad más habitual de los pacientes que reciben un TH. Un hallazgo importante a destacar en este estudio es la mayor incidencia de tumores de novo en pacientes cuya etiología de la hepatopatía crónica fue el alcohol (42%). Este hallazgo coincide con estudios previos, publicados en 2012 por el autor Chandok N et al.<sup>33</sup> los cuales demostraron que la incidencia de tumores de órganos sólidos es mayor en quienes han sido sometidos a un TH por una cirrosis alcohólica y por el tabaco.

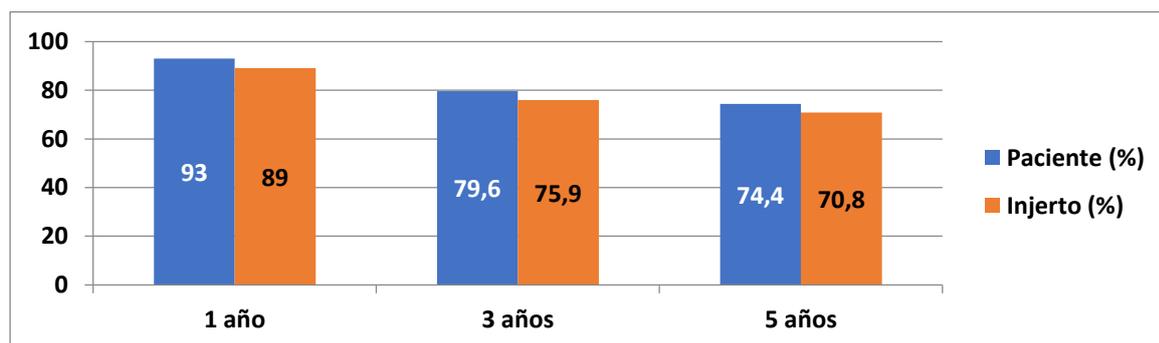
Otros tres metanálisis <sup>34, 35, 36</sup> comprobaron la eficacia de los imTOR en cuanto a prevención y tratamiento del CHC post-TH. Los dos primeros metanálisis, publicados por los autores Liang W et al.<sup>34</sup> (incluyó a 2950 pacientes en su estudio) y Menon KV et al.<sup>35</sup> (incluyó a 474 pacientes en su estudio), ambos estudios realizaron un periodo de seguimiento de uno, tres y cinco años. En sus resultados, ambos metanálisis muestran una supervivencia global superior al 80% durante todo el periodo de seguimiento en aquellos pacientes tratados con SRL. Estos resultados muestran, por tanto, una correlación positiva entre los pacientes tratados con imTOR y el aumento de supervivencia global, frente a los pacientes no tratados con imTOR. Sin embargo, ambos metanálisis presentan como limitación el escaso número de pacientes tratados, y además, usaron criterios no uniformes al definir las características del tumor. El tercer metanálisis, publicado por el autor Cholongitsa E et al.<sup>36</sup> (incluyó a 3666 pacientes en su estudio) evidenció la misma tendencia que los otros dos metanálisis, pero observando cierto beneficio en aquellos pacientes que estaban dentro de los criterios de Milán (anexos 5, imagen nº1).

El estudio SILVER, prospectivo y aleatorizado del año 2016, publicado por los autores Geisser E et al.<sup>37</sup> incluyó en su estudio a 525 pacientes con TH que padecían de CHC. Según los resultados obtenidos, este autor menciona una supervivencia global superior al 70%, libre de recurrencia de CHC durante un periodo de cuatro años en pacientes tratados con imTOR, pero no se mantiene al quinto año post-TH. El beneficio del uso de los imTOR es aún mayor en aquellos pacientes menores de sesenta años y con tumores establecidos dentro de los criterios de Milán (anexo 5). Se concluye, por tanto, que los pacientes con TH a

causa de un CHC tratados con imTOR presentan menor recurrencia de volver a padecer éste tipo de cáncer, y aumentan la supervivencia global.

En el estudio retrospectivo, publicado en 2017 por los autores Sánchez Cabús et al.<sup>38</sup> analizaron la supervivencia, tanto del paciente como del injerto, a 100 receptores de trasplante de donante vivo en adultos, intervenidos durante los años 2000 y 2015. Los valores obtenidos de la supervivencia del paciente son ligeramente superiores a la supervivencia del injerto a uno, tres y cinco años, como se puede observar en el gráfico 1. Se destaca que la indicación del trasplante no desempeñó un papel determinante en la supervivencia del paciente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (tabla 6). La etiología de la hepatopatía en los pacientes trasplantados con CHC fue en un 80,5%, secundaria a una infección por el VHC. Estos pacientes presentaron una supervivencia inferior al resto de pacientes con CHC sin VHC.

**Gráfico 1. Supervivencia injerto/paciente**



Fuente: Elaboración propia.<sup>38</sup>

**Tabla 6. Indicaciones del TH y supervivencia del paciente.**

Indicación del trasplante hepático (%)		
Supervivencia del paciente en años	Hepatopatía terminal	Hepatocarcinoma (CHC)
1 año	93,1	95,1
3 años	81,6	79
5 años	79,5	68,4

Fuente: elaboración propia.<sup>38</sup>

En otro estudio prospectivo, publicado en 2008 por el autor Gutiérrez B et al.<sup>39</sup> hicieron un recuento de los trasplantes renales y hepáticos que habían realizado en el hospital de Santander hasta el año 2006. De los 409 pacientes objeto de estudio con TH, 15 de ellos (3,7%) requirieron un trasplante renal, probablemente asociada a la insuficiencia renal terminal consecuencia del régimen inmunosupresor ICN, que si bien mejora la supervivencia del injerto hepático, son muy nefrotóxico. Es llamativa la ausencia de episodios de RCA en trasplantes hepato-renal sincrónicos (tabla 7).

<b>Tabla 7. Complicaciones en relación con el injerto renal</b>		
	<b>Tx sincrónico</b>	<b>Tx asincrónico</b>
<b>Rechazo agudo</b>	0	5
<b>Necrosis tubular</b>	2	3
<b>Infección de herida</b>	2	1
<b>Hematoma perineal</b>	1	1
<b>Estenosis uretral</b>	0	2
<b>Fístula urinaria</b>	1	0
<b>Trombosis vena renal</b>	1	0
<b>Embolismo pierna</b>	1	0

Fuente: Evolución del injerto renal en los pacientes con trasplante hepático asociado.<sup>39</sup>

Otros 3 ensayos clínicos<sup>40, 41, 42</sup> mencionados en este estudio prospectivo, también han observado una disminución en el número de episodios de RCA en los casos simultáneos de trasplante hepato-renal. Se destacan los siguientes autores: Mosconi et al.<sup>40</sup>, Simpsons et al.<sup>41</sup> y Faenza et al.<sup>42</sup>, observando en la tabla de a continuación sus respectivos resultados en relación al trasplante hepato-renal sincrónico (tabla 7).

**Tabla 8. Disminución en el número de episodios de RCA en los casos simultáneos de trasplante hepato-renal frente a trasplantes aislados**

Tasa de RCA según tipo de trasplante, expresados en porcentaje (%)		
Autores:	Trasplante sincrónico hepato-renal	Trasplante aislado de riñón
Mosconi et al. <sup>40</sup>	13,2%	21,7%
Simpson et al. <sup>41</sup>	11%	18%
Faenza et al. <sup>42</sup>	15%	23%

Fuente: elaboración propia.<sup>40, 41, 42</sup>

El autor Gutiérrez B et al. señala en su estudio prospectivo un cuarto ensayo clínico, publicado por los autores Moreno et al.<sup>43</sup> donde, tras el análisis de sus resultados, llegan a la conclusión de que el trasplante hepato-renal combinado reduce la mortalidad y los costes asociados con la insuficiencia renal, además de los beneficios inmunológicos asociados a un menor RCA.

## 4.2 EFICACIA Y SEGURIDAD

Un estudio de revisión publicado el año 2017 que habla de las recomendaciones del uso de EVL en el TH, menciona que la terapia dual compuesta por EVL y TAC a dosis reducidas presentan una seguridad y eficacia similar a la inmunosupresión con TAC a dosis estándar, conservando la función renal.<sup>44</sup>

Otro estudio de revisión publicado en el año 2014, por los autores Yuli Agudelo B et al.<sup>24</sup> analizó los resultados de dos estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados, publicados en los años 2012 y 2013, señalando que la seguridad del EVL en terapia combinada presenta un perfil semejante al fármaco MMF, excepto en el rechazo del injerto y la función renal al año, donde EVL muestra ser más seguro y eficaz.

Un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, publicado en 2012 por los autores Simeone P et al.<sup>31</sup> incluyó a 719 pacientes, dividiéndolos en tres grupos según el tratamiento a recibir, realizando un seguimiento de los mismos durante un

periodo de 3, 6 y 12 meses. Los resultados muestran que la pérdida o muerte del injerto al año fue muy superior para el grupo tratado con TAC eliminación (19,5%) en comparación con los otros dos grupos, siendo los resultados en estos dos grupos similares (6,5% grupo tratado con EVL y TAC reducido, y 9,5% grupo tratado con TAC control). Estos resultados muestran que, aquel grupo tratado con EVL, presentó menor incidencia de rechazos o muerte del injerto al año, demostrando su gran eficacia como tratamiento inmunosupresor. Al finalizar el estudio, los autores recalcaron que la pérdida del injerto hepático no se relacionó con el RCA en el grupo EVL y TAC reducido, y en el grupo TAC control. El grupo tratado con EVL y TAC reducido conservó mejor la función renal al año. En relación a la seguridad de ambos tratamientos, los pacientes que experimentaron uno o más efectos adversos fue similar en ambos grupos, exceptuando los efectos adversos edema periférico y leucopenia, que fue mayor en el grupo tratado con EVL y TAC reducido (11,8%) frente al grupo tratado con TAC control (5%).

Otro estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, publicado en 2013 por los autores Saliba F et al.<sup>45</sup> continuaron con el estudio publicado por Simeone P et al.<sup>31</sup> mostrando los resultados a los 24 meses. La eficacia de ambos tratamientos, grupo EVL y TAC reducido y grupo TAC control, continuó siendo similar a los 2 años, siendo la incidencia de rechazos o muerte del injerto hepático ligeramente inferior en el grupo tratado con EVL y TAC reducido. El grupo tratado con EVL y TAC reducido mostró una mejoría en la función renal estadísticamente significativa frente al grupo TAC control desde el primer mes post-TH hasta los dos años. En relación a la seguridad de ambos tratamientos, continuó siendo similar los 2 años.

Un ensayo clínico, publicado en 2015 por los autores Jiménez Pérez et al.<sup>46</sup> analizó los resultados de la terapia dual EVL y MMF durante el periodo inicial post-TH. Incluyó en su estudio a 20 pacientes dividiéndoles en dos grupos: el grupo tratado con EVL y MMF, y el grupo tratado con ICN. Destacar que al grupo tratado con ICN inicialmente, se les convirtió posteriormente al grupo EVL y MMF debido a los efectos adversos provocados por el uso de los ICN. Respecto a la eficacia del régimen EVL y MMF, tras dos años de seguimiento, el 35% de los pacientes presentaron RCA, asociada a la dificultad para lograr la dosis adecuada de EVL. Tras el ajuste de la dosis de EVL, se observó una evolución satisfactoria del injerto. Todos los casos de toxicidad asociados al uso de los ICN se solventaron tras la

conversión al EVL y MMF. Los resultados de este ensayo muestran que la terapia dual EVL y MMF presenta menos efectos adversos que los ICN, sin embargo presenta un menor poder inmunosupresor y menor eficacia en cuanto a evitar RCA en el periodo inmediato post-TH.

Otro ensayo clínico publicado en España en el 2016, por los autores Gestaca M et al.<sup>26</sup> analizaron en sus resultados la eficacia y seguridad del EVL en el post-TH cuando los ICN no se recomiendan. Estudiaron a un total de 28 pacientes. El motivo de introducción del EVL fue porque los pacientes tratados con ICN desarrollaron neurotoxicidad, nefrotoxicidad y RCA. Tras la introducción del EVL se apreció una mejoría notable, desapareciendo la neurotoxicidad en todos los pacientes que la presentaban (100%) y mejorando la función renal (78%). Solo el 14,3% de los pacientes presentaron RCA (considerando que este valor está dentro del rango aceptado después de un TH). Estos resultados muestran que el tratamiento con EVL resulta seguro y eficaz, mejorando los efectos adversos provocados por los ICN. Sin embargo los autores concluyen que se comience con el tratamiento de EVL a partir del mes post-TH, debido al elevado riesgo de padecer trombosis de la arteria hepática.

Una revisión bibliográfica publicada en 2017 por los autores Rubín Suárez et al.<sup>18</sup> habla de las recomendaciones del uso de EVL en el TH. Para ello, analizaron cuatro estudios prospectivos. El objetivo de estos estudios era analizar la función renal tras la conversión de los ICN al EVL, durante un periodo de seguimiento de 1, 2 y 3 años. Los resultados muestran que la conversión temprana a EVL junto con una reducción progresiva de los ICN en el periodo post-TH precoz, aumentan la función renal sin comprometer la eficacia antirrechazo, resultando también ser eficaces en prevenir la disfunción renal durante el periodo de mantenimiento, y en pacientes TH con disfunción renal y tumores novo. Estos mismos estudios también recomiendan no utilizar EVL en monoterapia durante el periodo post-TH precoz (primer mes post-TH) por riesgo elevado de rechazo.

Seis ensayos clínicos recientes<sup>20, 21, 47, 48, 49, 50</sup>, publicados en los años 2014 – 2018 demostraron la enorme eficacia de los AAD por la rápida respuesta viral sostenida alcanzada (RVS) en pacientes con TH coinfectados por VHC o VIH, siendo la RVS

superior al 95% de los casos en la tercera semana del tratamiento. Se reafirma su eficacia y su buena tolerancia gracias a que su toxicidad es excepcional.

Existen situaciones en las que se produzca un RCA en pacientes con TH y que no respondan al tratamiento basado en corticoides como medida de prevención del RCA. Un ensayo clínico publicado en 2012 <sup>51</sup> demuestra, según sus resultados obtenidos, la eficacia del uso de anticuerpos monoclonales (Basiliximab o Rituximab) en aquellos casos que los pacientes con TH presenten elevado riesgo de padecer un RCA que no ceda con corticoides. Otro ensayo clínico que también habla de los anticuerpos monoclonales, publicado en 2017 <sup>28</sup> analizó a pacientes con TH que desarrollaron PTDL. Los resultados de este estudio mostraron que, con el uso de los anticuerpos monoclonales como tratamiento de primera línea, la tasa de remisión completa de la PTDL fue un 66%, y la tasa de estabilización en el 33%. Este estudio concluye recomendando en pacientes con TH el uso de los anticuerpos monoclonales en terapia dual con los imTOR en vez de con los ICN, no solo previniendo de esta forma el RCA, sino también los efectos adversos graves relacionados con los ICN.

### **4.3 COMPLICACIONES Y / O EFECTOS ADVERSOS**

Cuatro ensayos clínicos <sup>20, 47, 48, 49</sup> publicados en el año 2014, 2016 y 2017, tras los resultados obtenidos, llegaron a la conclusión de que los AAD presentan mínimos efectos adversos. Todos estos ensayos coinciden en que el principal evento adverso de los AAD fue la anemia leve, salvo en el estudio publicado por el autor Forns X et al.<sup>49</sup>, donde padecieron anemia el 55% de los pacientes objeto de estudio. Otros eventos adversos son: dolor de cabeza, fatiga y prurito, ocurriendo en menos del 10% de los pacientes totales <sup>47</sup>, nasofaringitis y aumento de la enzima hepática alanina transaminasa, ocurriendo en el 67% de los pacientes observados <sup>48</sup>. Solo un ensayo clínico, publicado por Goki et al.<sup>48</sup> señaló como evento secundario grave el CHC, presente solo en el 4,5%.

Un metanálisis en red, publicado en 2017 por los autores Rodríguez P et al.<sup>23</sup> incluyó un total de 26 ensayos clínicos, con un total de 3842 pacientes. El seguimiento en los ensayos varió de tres meses a 12 años. La inmunosupresión de mantenimiento

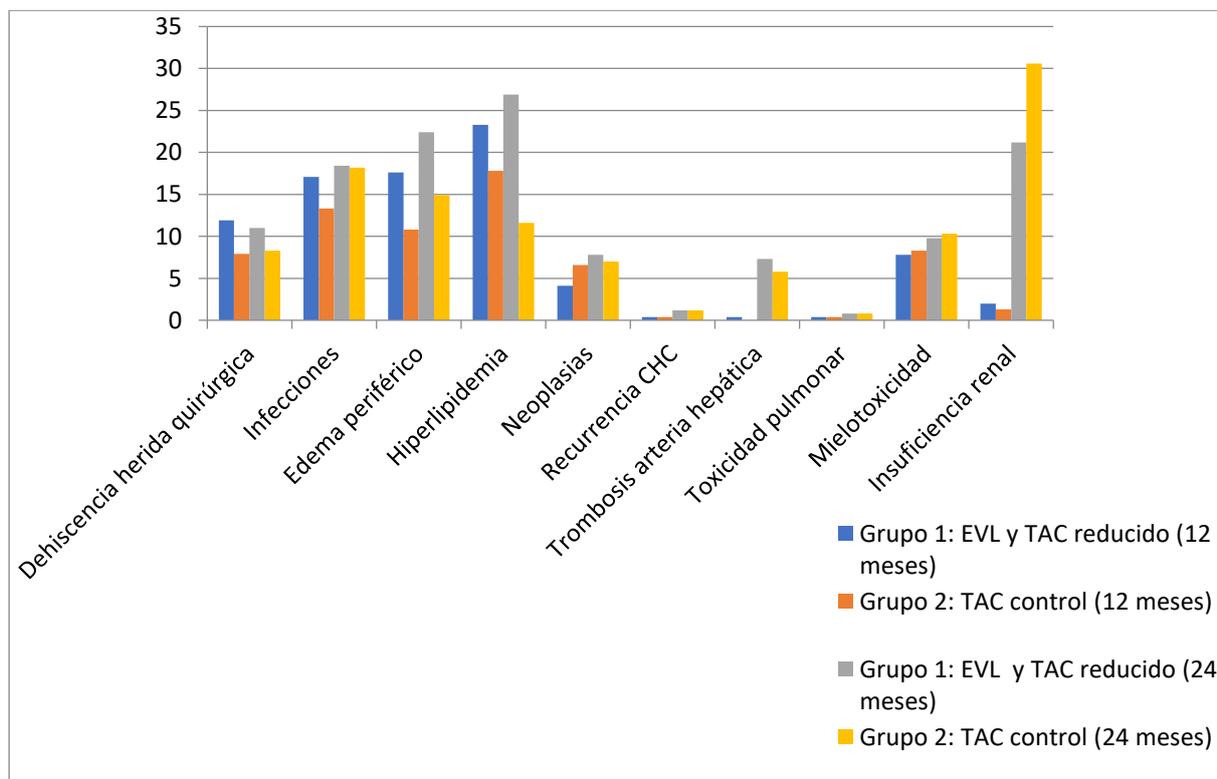
utilizada con más frecuencia como control fue el TAC. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes regímenes de inmunosupresión en la proporción de pacientes con eventos adversos graves, la proporción de pacientes con cualquier evento adverso, la insuficiencia renal, la nefropatía crónica, los rechazos del injerto, ni en los rechazos del injerto que requerían tratamiento. El metanálisis en red indicó que el número de eventos adversos fue inferior con la CsA que con muchos otros regímenes de inmunosupresión, y el riesgo de un nuevo trasplante fue mayor con la CsA que con el TAC. Los eventos adversos encontrados fueron: Insuficiencia renal, nefropatía crónica, rechazos del injerto hepático y rechazos del injerto hepático que requerían tratamiento.

En el estudio de revisión publicado en el año 2014, por los autores Yuli Agudelo B et al.<sup>24</sup> se analizaron los resultados de dos estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados, publicados en los años 2012 y 2013. El primer estudio prospectivo fue publicado por los autores Simeone et al.<sup>31</sup> incluyendo a 719 pacientes, durante un periodo de seguimiento de un año, dividiéndolos en tres grupos: grupo EVL y TAC reducido (n = 245), grupo TAC control (n = 243) y grupo TAC eliminación. Destacamos que este último grupo mencionado fue eliminado previamente debido a la elevada tasa de RCA que mostraba precozmente, por lo que no se incluyen sus resultados. Los eventos adversos: alteración en la cicatrización de la herida quirúrgica, infecciones e hiperlipidemia, fueron similares en ambos grupos, siendo ligeramente más elevados en el grupo de EVL y TAC reducido, pero sin tener significancia estadística. Las neoplasias fueron similares en ambos grupos, siendo ligeramente superiores en el grupo TAC control, pero sin significancia estadística. Los eventos adversos menos frecuentes fueron: recurrencia de CHC, trombosis de la arteria hepática y enfermedad pulmonar intersticial. La finalización o interrupción del tratamiento, a causa de los efectos adversos, al finalizar el año del estudio, ocurrió más en el grupo de EVL y TAC reducido frente al grupo TAC control.

El segundo estudio prospectivo fue publicado por los autores Saliba et al.<sup>45</sup> siendo una continuación del estudio de Simeone et al. con resultados a los dos años. Los eventos adversos en el grupo de EVL y TAC reducido (n = 202) fueron similares a los dos años, salvo el evento adverso trombosis de la arteria hepática, que aumentó ligeramente. Respecto al grupo TAC control (n = 204) el evento adverso más frecuente fue la insuficiencia renal (excluyendo la proteinuria, que aumentó

ligeramente en ambos grupos desde el inicio del tratamiento hasta los dos años). Los eventos adversos: diarrea y anemia no mostraron diferencias con significancia estadística en ambos grupos ni al año ni a los dos años. A continuación, en la gráfica 2 se muestra los resultados de ambos estudios, realizados a los 12 y 24 meses, apreciando claramente qué efectos adversos son los más predominantes (anexo 6).<sup>24, 31, 45</sup>

**Gráfico 2. Efectos adversos a los 12 y 24 meses.**



Fuente: Elaboración propia.<sup>31, 45</sup>

Un estudio de cohorte, de práctica clínica en España, multicéntrico y retrospectivo, publicado en el año 2015 por el autor Bilbao I et al.<sup>25</sup> incluyó a 477 pacientes objeto de estudio, realizando una comparación entre los fármacos inmunosupresores EVL vs. TAC. Los efectos adversos informados en este estudio, que indicaron una conversión del fármaco TAC al fármaco EVL, fueron: nefrotoxicidad, CHC, neoplasia maligna no hepática, neurotoxicidad y RCA. El periodo más corto desde el TH hasta la conversión a EVL fue de 4 meses, y el periodo más largo desde el TH hasta la conversión a EVL fue de 5,5 años (tabla 8).

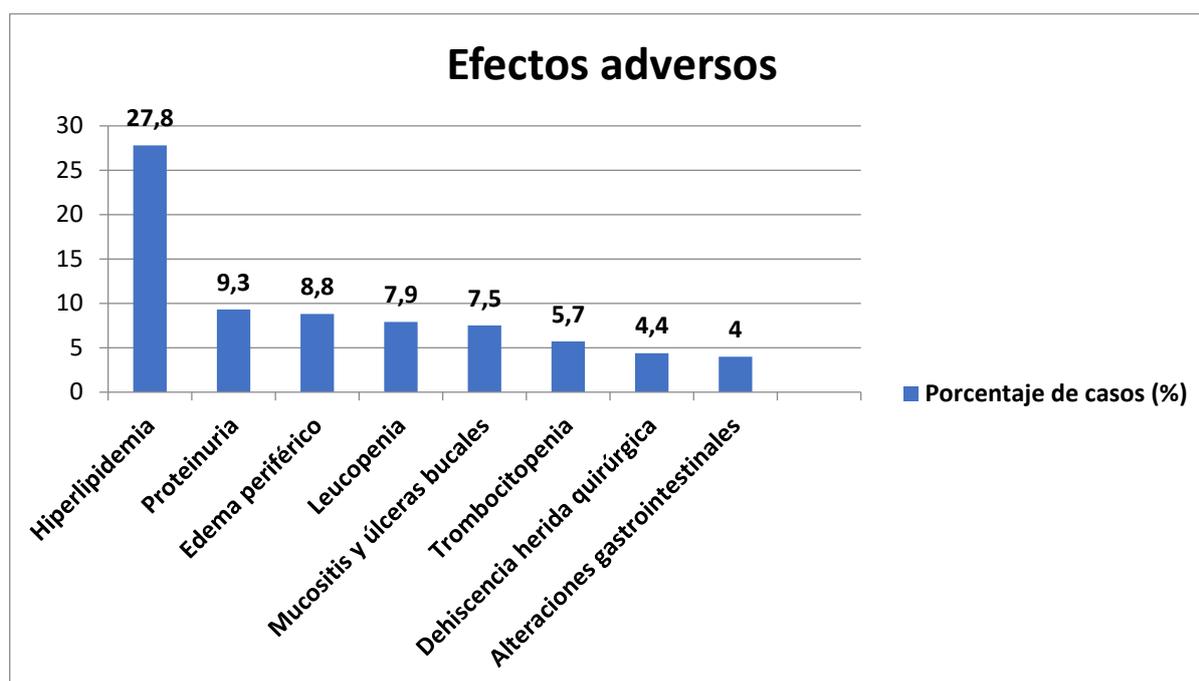
**Tabla 9. Indicaciones para conversión a EVL (%) y periodo de tiempo (meses) desde TH hasta conversión a EVL.**

<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>	<b>INDICACIONES PARA CONVERSIÓN A EVL (%)</b> (n = 477)	<b>PERIODO DE TIEMPO (MESES) DESDE TH HASTA CONVERSIÓN A EVL</b>
<b>CHC</b>	30,1	4
<b>Neurotoxicidad</b>	11,6	7
<b>RCA</b>	11,2	7
<b>Nefrotoxicidad</b>	32,6	24
<b>Neoplasias malignas no hepáticas</b>	29,7	69

Fuente: elaboración propia.<sup>25</sup>

Los efectos secundarios más relevantes observados durante el primer año post-TH en pacientes ya convertidos a EVL fueron: hiperlipidemia, proteinuria, edema periférico, leucopenia, mucositis y úlceras en la boca, trombocitopenia, alteraciones en la cicatrización de la herida quirúrgica y alteraciones gastrointestinales. En el gráfico 3, se observan los efectos secundarios mostrados por orden según mayor prevalencia. Se informó también del evento adverso RCA (<3,5%) después de la conversión a EVL en 28 pacientes, a los tres y seis meses tras la conversión. En el 30% de los pacientes totales, se suspendió el tratamiento de EVL a causa de la aparición de los eventos adversos.<sup>25</sup>

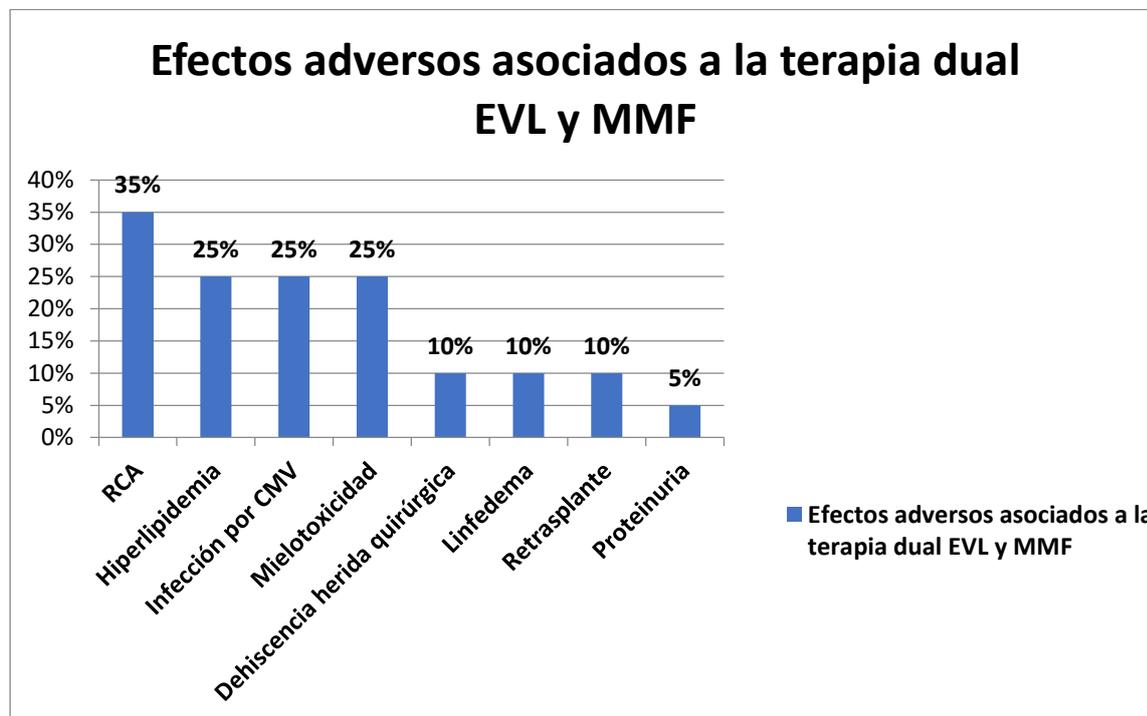
**Gráfico 3. Efectos adversos al año en pacientes convertidos a EVL**



Fuente: Elaboración propia.<sup>25</sup>

Otro ensayo clínico, publicado en 2015 por el autor Jiménez Pérez M et al.<sup>46</sup> evaluó la terapia dual EVL y MMF en comparación con la aplicación de los ICN en el periodo inicial post-TH, analizando los posibles efectos adversos. En su estudio incluyó a 20 pacientes, el grupo estudio comenzó siendo tratado con la terapia dual EVL y MMF, y el grupo control con TAC/CsA y MMF. Los efectos adversos del grupo control ocurrieron inmediatamente después del TH, durante un periodo de entre 15 y 51 días, razón por la cual se le modificó el tratamiento al grupo control, realizando la conversión a EVL y MMF. Los efectos del grupo control antes de la conversión fueron: neurotoxicidad, nefrotoxicidad y recurrencia de CHC. Tras la conversión a la terapia dual basada en EVL y MMF, todos los casos de toxicidad, asociada al uso de los ICN, evolucionaron satisfactoriamente. Los efectos secundarios asociados a la terapia dual EVL y MMF fueron: Hiperlipidemia, infección por citomegalovirus (CMV), mielotoxicidad, alteraciones en la cicatrización de la herida quirúrgica, linfedema (requirieron reintervención) y proteinuria. En el gráfico 4 se muestra los efectos adversos asociados a esta terapia dual ordenados según prevalencia. Cabe destacar que ningún paciente presentó como efecto adverso trombosis de la arteria hepática.

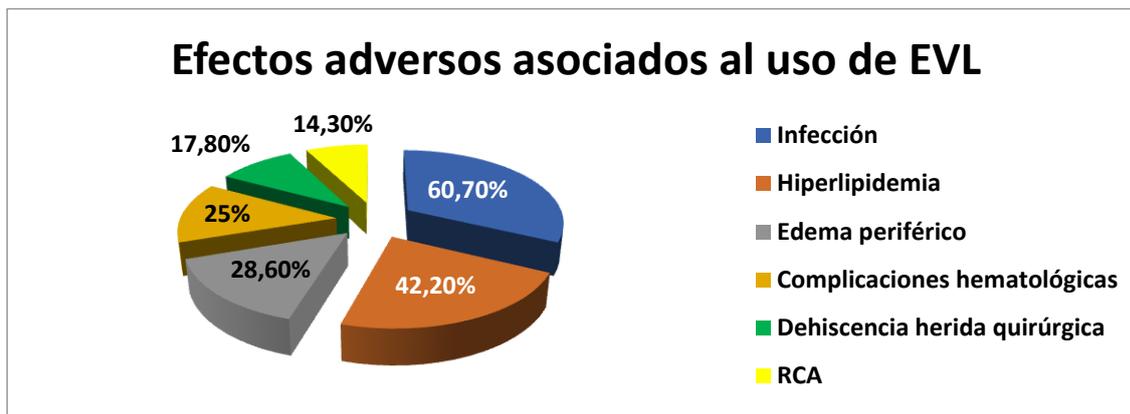
Gráfico 4. Efectos secundarios asociados a la terapia dual EVL y MMF



Fuente: Elaboración propia.<sup>46</sup>

Otro ensayo clínico publicado en 2016, por los autores Gestaca M et al.<sup>26</sup> señala el motivo de la conversión de los ICN a los imTOR. Incluyó a 28 pacientes objeto de estudio, tratados con la terapia triple basada en TAC, MMF y corticoides. Todos los pacientes mostraron efectos adversos relacionados con el uso de los ICN, siendo estos efectos: Neurotoxicidad (50%), nefrotoxicidad (43%) y RCA (7%). Tras la conversión a EVL, se destaca que el efecto neurotoxicidad desapareció en todos los pacientes que lo presentaron. El 78,5% de los pacientes, tras la conversión a EVL, desarrollaron, al menos, un efecto adverso, siendo los más comunes: Infección (bacteriana y CMV), hiperlipidemia, edema periférico, complicaciones hematológicas, dehiscencia heridas quirúrgicas y RCA. En el gráfico 5 se muestran los resultados de forma ordenada, según su prevalencia.

**Gráfico 5. Efectos adversos asociados al uso de EVL**



Fuente: Elaboración propia.<sup>26</sup>

Otros tres estudios prospectivos, publicados por los autores Levy G et al.<sup>52</sup>, Masetti et al.<sup>30</sup>, y Manzia et al.<sup>53</sup>, tras analizar sus resultados, llegaron a la conclusión de que la función renal no se ve comprometida con el uso de los inmunosupresores imTOR, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto al RCA o muerte del injerto hepático en los grupos tratados con inmunosupresores imTOR y los grupos tratados con ICN. Los efectos adversos más comunes, relacionados con el uso de EVL, fueron: dislipidemia, edema periférico, y complicaciones hematológicas. Es destacable que no se informó, en ninguno de los estudios, trombosis de la arteria hepática. La mayoría de los efectos secundarios fueron manejados por reducir la dosis de EVL o retirar los antimetabolitos, como los MMF.

Un estudio retrospectivo publicado en 2014 por los autores Lucas S et al, explicó las complicaciones asociadas al uso del inmunosupresor TAC durante el primer mes post-TH. Tras analizar sus resultados, se llegó a la conclusión de que existe una correlación positiva entre la dosis utilizada del inmunosupresor TAC (dosis >10 ng / ml) y el deterioro de la función renal, como principal efecto adverso de los ICN.<sup>27</sup>

Este mismo estudio hace referencia a otros dos metanálisis como estudios de apoyo. El primer metanálisis, publicado por los autores Rodriguez-Perálvarez et al.<sup>54</sup> tras sus resultados llegó a la conclusión de que existe una correlación positiva entre la dosis administrada de TAC con la insuficiencia renal dentro del primer año post-TH. El segundo metanálisis, publicado por los autores Kong et al.<sup>55</sup> tras sus resultados mencionó una correlación positiva entre la minimización de los inmunosupresores ICN y un mayor riesgo de padecer infecciones.

Sin embargo, los resultados del autor Lucas S et al.<sup>27</sup> ya mencionado anteriormente, llegaron a la conclusión de que una dosis elevada de TAC (>10 ng / ml) se correlaciona positivamente con un mayor riesgo de contraer infecciones, en contraposición a lo que expuso el autor Kong et al.

Otro ensayo clínico, publicado en 2014 por el autor Varghese et al.<sup>56</sup> basándose en sus resultados demostró que una concentración de TAC de 5 a <8 ng / ml se asocia con la menor toxicidad general, neurotoxicidad y RCA.

Una revisión bibliográfica publicada en el 2017, por los autores Rubín Suárez et al. recomienda el uso de EVL tras un TH. Analizó cuatro estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados.<sup>34, 35, 36, 37</sup> La conclusión a la que llegaron los autores de esta revisión tras analizar los cuatro estudios prospectivos fue que los fármacos imTOR presentan muy poco poder nefrotóxico, demostrando una eficacia y seguridad similar a los inmunosupresores ICN. Y en pacientes tratados con ICN y con insuficiencia renal, el uso de los imTOR permite minimizar, de forma progresiva, las dosis de ICN, con una consecuente mejora en la función renal.<sup>18, 44</sup>

Otro estudio de revisión publicado el año 2018, por los autores Fu R. et al.<sup>17</sup> señala que, aunque la supervivencia del injerto hepático con el uso de los ICN sea superior al 90%, dicho tratamiento inmunosupresor conlleva reacciones secundarias graves, siendo las más comunes neurotoxicidad y nefrotoxicidad. Es por ello que, este estudio recomienda una monitorización terapéutica e individualizada de los ICN, evaluando riesgo/beneficio sobre el uso de los mismos. Otros efectos adversos que se destacan en este estudio de revisión son: hipertensión y el aumento de los efectos vasoconstrictores. Estos efectos disminuyen significativamente cuando los CsA son reemplazados por TAC de manera paulatina.

Otros tres ensayos clínicos, dos de ellos publicados por el autor Jiménez Pérez et al.<sup>19, 57</sup> y el tercer ensayo, publicado por el autor Berrouet et al.<sup>58</sup> encontraron como efecto adverso más grave la neumonitis intersticial, asociándolo al uso de SRL. El SRL está indicado en terapias de rescate, y para disminuir los efectos tóxicos producidos por los inmunosupresores ICN. Sin embargo, el efecto adverso de neumonitis intersticial, aunque sea infrecuente, es muy grave, por esa razón los autores no recomiendan el uso generalizado del inmunosupresor SRL. Otros efectos adversos encontrados en estos estudios, relacionados con el uso de SRL son:

Toxicidad medular (siendo la trombocitopenia la más común), alteraciones gastrointestinales (siendo la diarrea la más común) y edema periférico.

Un estudio de revisión, publicado en 2017 por los autores Bermejo F et al.<sup>59</sup> habla sobre los efectos adversos relacionados con el tratamiento con azatioprina (AZA), siendo estos: intolerancia digestiva y aumento número de infecciones. La mielotoxicidad o hepatotoxicidad son efectos adversos dosis-dependientes. Estos efectos adversos pueden manejarse con la reducción de la dosis de AZA. Este mismo estudio hace referencia a un metanálisis publicado en 2014, el cual evaluó si el uso de las tiopurinas (como el AZA) suponía un mayor riesgo para la aparición de tumores. Los resultados de este metanálisis no encontraron un mayor riesgo de aparición de tumores relacionados con el tratamiento con tiopurinas. Sin embargo, otros metanálisis recientes, mencionados también en este estudio de revisión, sí encuentran en sus resultados una correlación positiva entre los pacientes que reciben como tratamiento las tiopurinas y el mayor riesgo de desarrollo de PTDL.

Otro estudio retrospectivo, publicado en 2017 por los autores Sánchez Cabús et al.<sup>60</sup> analizaron también las complicaciones a largo plazo sobre el TH de donantes vivos en adultos. La complicación más frecuente a largo plazo es la estenosis de la vía biliar. En este estudio, se informó que el 40% de los pacientes observados (n = 100) presentaron esta complicación durante un tiempo de un año +/- 12 meses tras el TH. Los investigadores no encontraron ningún factor de riesgo responsable de las estenosis. Los tratamientos más efectivos para solucionar la estenosis fueron las técnicas quirúrgicas. Solo en tres casos fue necesario realizar un retrasplante, debido a la presencia de estenosis refractaria al tratamiento. Otras complicaciones tardías que mencionan los investigadores son: las complicaciones médicas, como la insuficiencia renal, probablemente influenciada por el régimen inmunosupresor basado en los fármacos ICN, y las complicaciones quirúrgicas, de las cuales la más frecuente es la hernia incisional.

Otro estudio de revisión, publicado recientemente en 2018, por los autores Fontanilla E et al.<sup>10</sup> señalan las complicaciones vasculares y biliares asociadas a un TH. Se puede ver más detalladamente las diversas complicaciones vasculares (arteriales y venosas) y las biliares en el anexo 1, tabla 3.

## 5. Discusión:

Actualmente, el trasplante hepático es considerado en todo el mundo como un tratamiento de eficacia contrastada de la enfermedad hepática grave, aguda o crónica. Su impacto en la enfermedad hepática grave es muy importante y ha contribuido a disminuir la mortalidad por hepatopatías. Esto se ha conseguido gracias al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, los cuidados postoperatorios y aplicación de fármacos inmunosupresores nuevos y más efectivos, con menos efectos adversos, mejorando notablemente la calidad de vida del paciente trasplantado y logrando una mayor supervivencia injerto/paciente a largo plazo.

La actividad trasplantadora en España se ha estabilizado en los últimos años en torno a los 1200 trasplantes anuales, siendo una de las tasas más altas a nivel internacional. El principal factor limitante del trasplante es el insuficiente número de donantes para satisfacer las necesidades de trasplante hepático aumentando cada año el número de pacientes en lista de espera. Es por ello, que la ONT ha presentado una nueva estrategia, el Plan 50x22, con el objetivo de seguir aumentando la disponibilidad del número de trasplantes.<sup>61</sup>

En relación a la supervivencia injerto/paciente, los autores Fu R et al y Lucas S et al afirman que la eficacia de los agentes inmunosupresores ICN es excelente, mostrando una supervivencia global al año de más de un 90%.<sup>17, 27</sup> Otros autores concluyen que los agentes inmunosupresores imTOR también muestran una tasa de supervivencia injerto/paciente elevada, siendo al año superior al 80%, y a los 5 años superior al 70%.<sup>18</sup> Aunque sí existan diferencias en cuanto al grado de supervivencia que proporcionan los ICN y los imTOR, las tasas de sobrevida siguen siendo elevadas, considerándose estos dos inmunosupresores seguros para aumentar las posibilidades de supervivencia global tras un TH.

Otros autores<sup>19, 24, 29, 30, 31, 45</sup> en cambio, consideran que, aunque existan ligeras diferencias entre los fármacos inmunosupresores ICN e imTOR, éstas no son estadísticamente significativas, concluyendo que ambos fármacos son similares en cuanto a eficacia en lo que tiene que ver con la supervivencia global.

Relacionado con el RCA, numerosos ensayos clínicos<sup>24, 29, 30, 31, 45, 52, 53</sup> concluyen que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre los ICN e imTOR, obteniendo menos casos de rechazo del injerto en el grupo imTOR con ICN a dosis reducidas.

Por el contrario, el autor Gestaca M et al.<sup>26</sup>, en su ensayo clínico concluyó que, tras introducir EVL durante el primer mes post-TH, el RCA aumentó ligeramente en aquellos pacientes tratados con EVL frente a los pacientes tratados con TAC, pero sin existir diferencias estadísticamente significativas. Por esta misma razón, otro estudio publicado por el autor Geissler E et al.<sup>37</sup> recomienda introducir los imTOR un mes después del trasplante, para prevenir mayor riesgo de RCA.

Acorde a estos estudios, el autor Rubín Suárez et al.<sup>18</sup> y el autor Jiménez Pérez M et al.<sup>46</sup> recomiendan que, para no comprometer tanto la supervivencia global y prevenir el RCA es necesario que los fármacos imTOR vayan acompañados de fármacos ICN, preferiblemente TAC, a dosis reducidas en terapia combinada. Este dato de reducir las dosis de los ICN lo apoya el estudio realizado por el autor Lucas S et al.<sup>27</sup>, concluyendo que un nivel sérico disminuido de TAC (<10ng/ml) resulta mejor para prevenir el RCA así como la infección.

Otros estudios<sup>39, 40, 41, 42, 43</sup> observaron en sus resultados la ausencia de RCA en el trasplante sincrónico hepato-renal para aquellos pacientes que presenten hepatopatía e insuficiencia renal terminal que requieran trasplante de ambos órganos. Se concluye, por tanto, que se obtienen mejores resultados si el trasplante es sincrónico en vez de individual.

La función renal también es otro factor importante a tener en cuenta. Todos los estudios citados en este trabajo correlacionan positivamente el uso de los inmunosupresores ICN con la disfunción renal. Los fármacos imTOR, según los estudios, muestran misma eficacia y mayor seguridad que los ICN, resultando ser menos nefrotóxicos, logrando así mantener la función renal a largo plazo.

Por otra parte, la incidencia de los tumores novo en los pacientes post-TH es alta en comparación con la población general después de varios años de seguimiento, siendo entre dos o tres veces más elevada, y es aún mayor en aquellos pacientes en edades entre 45 y 65 años, edad más habitual para realizar TH. Bien es cierto que el

desarrollo de las neoplasias en estos pacientes post-TH es infrecuente, sin embargo su evolución es mucho más rápida y agresiva.<sup>28, 32</sup> Pese a todo, es difícil realizar una comparación directa entre la población general y los trasplantados, pues influyen otros factores importantes a tener en cuenta, como la edad, el sexo, factores tóxicos (alcohol, fumar) y diversas enfermedades.<sup>32</sup> Este dato concuerda con lo que mencionaba en su ensayo clínico el autor Chandok N et al.<sup>33</sup>, donde se concluía que la incidencia de desarrollo de tumores novo es mayor en pacientes trasplantados por hepatopatía alcohólica o fumadores. Los imTOR son el tratamiento de elección en caso de existir neoplasias en los pacientes post-TH, pues inhiben la transformación y propagación de las células neoplásicas.<sup>18</sup>

Otro factor que aumenta el riesgo a desarrollar neoplasias son aquellos pacientes trasplantados sometidos a un tratamiento con corticoides y azatioprina (AZA). El autor Florencia A et al.<sup>32</sup> aconsejó utilizar MMF en lugar de AZA, y reducir la inmunosupresión a las dosis mínimas necesarias para evitar RCA y prevenir a la vez el desarrollo de neoplasias en dichos pacientes.

La recurrencia de padecer CHC tras un TH era más elevada en aquellos pacientes tratados con ICN.<sup>25, 45, 46</sup> A este respecto, otros estudios han comprobado que con el uso de los imTOR disminuye la recurrencia de padecer CHC tras un TH.<sup>34, 35, 36, 37, 38</sup>

Se puede observar, tras el análisis de los diferentes estudios, la efectividad que ofrecen los agentes inmunosupresores. Sin embargo, hay que valorar los efectos adversos que presentan, entre ellos destacan la neurotoxicidad y la nefrotoxicidad, principalmente. Numerosos estudios correlacionan positivamente los problemas neurológicos y la disfunción renal en pacientes con TH tratados con los ICN, los cuales mejoran satisfactoriamente tras la conversión de los fármacos ICN a los imTOR.<sup>17, 25, 26, 27, 45, 46, 54, 55</sup>

Sin embargo, los inmunosupresores imTOR también presentan otros efectos adversos, siendo los más predominantes: hiperlipidemia, edema periférico y mielotoxicidad<sup>25, 26, 30, 31, 45, 46, 52, 53</sup>, dehiscencia herida quirúrgica, infecciones, proteinuria<sup>25, 26, 46</sup> y raramente toxicidad pulmonar, asociada concretamente al uso del inmunosupresor SRL.<sup>19, 57, 58</sup> Éstos efectos adversos son ligeramente más elevados en el grupo de los imTOR, pero sin mostrar diferencias estadísticamente significativas respecto a los inmunosupresores ICN, salvo los eventos adversos

hiperlipidemia y edema periférico. En ningún caso se encontró trombosis de la arteria hepática.

Los casos de toxicidad que se reportan mejoraron satisfactoriamente tras la conversión de los inmunosupresores ICN a los imTOR. A su vez, los efectos adversos producidos por los imTOR evolucionaron satisfactoriamente tras reducir las dosis de éstos fármacos, o bien retirando los antimetabolitos, como los MMF.

Para aquellos pacientes con TH que presenten coinfección por VHC o VIH, se ha demostrado la enorme eficacia de los AAD en combinación con los fármacos inmunosupresores, sin que exista riesgo de disminuir la eficacia y seguridad de los mismos.<sup>20, 47, 48, 49</sup>

Según lo anteriormente referenciado, es evidente que reportan mayores beneficios los fármacos inmunosupresores imTOR respecto a los ICN, dado que presentan la misma eficacia resultando ser más seguros y con menos efectos adversos.

En los diversos estudios mencionados, se destaca que la mayor parte de los pacientes con necesidad de un TH son hombres, con una edad media entre los 45 y 65 años, cuyas principales causas de hepatopatía han sido por cirrosis enólica y cirrosis por hepatitis C. Es por ello la importancia que tiene promocionar la educación para la salud como medida preventiva, pues gracias a ella se pueden lograr evitar diversos factores tóxicos de riesgo, como el alcohol o el tabaco, que pudieran conllevar a padecer en un futuro algún tipo de hepatopatía.

Es necesario seguir investigando acerca de las nuevas terapias inmunosupresoras y los beneficios que estas reportan, con el fin de generalizar su utilización en un futuro.

## **6. Conclusiones:**

- Las terapias inmunosupresoras nuevas basadas en los fármacos imTOR presentan mayor eficacia, más seguridad y menos efectos adversos que las terapias inmunosupresoras convencionales.
- Los pacientes tratados con imTOR presentan tasas de supervivencia global superiores al 80%.

- Es esencial fomentar la educación para la salud sobre la población mundial, especialmente en jóvenes, proporcionando consejos saludables incidiendo en la importancia de las consecuencias sobre efectos tóxicos potencialmente causantes de futuras hepatopatías.
- Realizar campañas educativas para concienciar a la población sobre la necesidad de aumentar el número de donantes de órganos.

## 7. Bibliografía:

1. García-Sesma PA. Quimerismo leucocitario en el trasplante hepático. Hacia la utopía de la inmunotolerancia y la no inmunosupresión. [Internet]. 2017 [citado 19 Feb 2019]; Tesis doctoral: 46-49 y 75 -80. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/41213/>
2. Ferreira MR, Salvalaggio P, Bruno RM, Silva EA, Della GB, Eduardo LC et al. Trasplante hepático: historia, resultados y perspectivas. Einstein [Internet]. 2015 [20 Abr 2019];13(1). Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-45082015000100026](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082015000100026)
3. Alegre TC. Monoterapia inmunosupresora con inhibidores de M-TOR en trasplante hepático: estudio comparativo entre sirolimus y everolimus.[Internet]. 2018 [citado 19 Feb 2019]; Tesis Doctoral. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/47051/>
4. Varghese J., Reddy MS, Venugopal K, Perumalla R, Narasimhan G, Arikichenin O et al. Efectos adversos relacionados con el tacrolimus en receptores de trasplante hepático: su asociación con concentraciones mínimas [Internet]. 2014 [citado 6 May 2019]; 33 (3). 219-225. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12664-014-0456-0#citeas>
5. Matesanz R. El trasplante hepático en España: logros y retos. Medicina Clínica. 2015; 144(8):360-361.
6. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social.gob [Internet]. España: MSCBS [citado 16 Abr 2019]. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4366>
7. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social.gob[Internet]. España: MSCBS [citado 16 Abr 2019]. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4484>
8. Cuervas MV, De la Rosa G, Pardo F, San Juan F, Valdivieso A. Actividad y resultados del trasplante hepático durante el período 1984-2012. Análisis del Registro Español de Trasplante Hepático [Internet]. 2015 [citado 2 Abr 2019]; 144 (8): 337-347. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775314006976>
9. Organización Nacional de Trasplantes.es [Internet]. España: ONT [actualizado 4 Abr 2018; citado 3 Abr 2019]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Hep%C3%A1tica%202017.pdf>
10. Fontanilla ET, Villacastín RE, Álvarez GV, Duca AM. Actualizaciones en trasplante hepático: complicaciones vasculares y biliares [Internet]. 2018 [citado 23 Abr 2019]; 60 (6): 521-533. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30001830>
11. Téllez CN, Siachoque JJ, Siachoque JS, Siachoque JM, Siachoque MH. Activación de la célula T, alteraciones en el lupus eritematoso sistémico, una revisión narrativa [Internet]. 2018 [citado 25 Feb 2019]; 25(1). Disponible en:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232018000100038&lang=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232018000100038&lang=es)

12. González MM, Ruiz EP, Caballero A, Burgos D, Cabello M, Leon M et al. Respuesta inmune e histológica del rechazo humoral en el trasplante renal. [Internet] 2016 [citado 7 Mar 2019]; 36(4):354-367. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-69952016000400354&lang=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952016000400354&lang=es)
13. Boix-Giner F, Millán O, San Segundo D, Muñoz-Cacho P, Mancebo E, Llorente S et al. La alta frecuencia de células T reguladoras de la memoria central permite la detección de receptores de hígado con riesgo de rechazo agudo temprano durante el primer mes después del trasplante. Int Immunol [Internet]. 2016 [citado 11 Feb 2019]; 28 (2): 55–64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885217/>
14. Núñez K, Thevenot P, Alfadhi A, Cohen A. Activación Del Complemento En El Trasplante De Hígado: El Papel De La Macrosteatosis Del Donante Y Las Implicaciones En La Función De Injerto Retardado. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 [citado 23 mar 2019]; 19 (6): 1750. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032339/>
15. Mary AL, Roy DB. Inmunosupresión. Desarrollo de terapia inmunosupresora [Internet]. 2019 [citado 2 Abr 2019]; 4ª edición. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/immunosuppressive-treatment>
16. González-Anleo LC, Rodríguez JM, Blanco DS, Bandin VE, Lamas DM. Complicaciones asociadas con medicamentos en un postoperatorio tórpido de trasplante hepático [Internet]. 2017 [citado 7 Mar 2019]; 41(3): 452-456. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-63432017000300452&lang=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432017000300452&lang=es)
17. Fu R, Tajima S, Suetsugu K, Watanabe H, Egashira N, Masuda S. Biomarcadores para ajustes de dosis individualizados en terapia inmunosupresora con inhibidores de la calcineurina después del trasplante de órganos. Acta Pharmacol Sin [Internet]. 2019 [citado 6 Abr 2019]; 40 (2): 151-159. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29950613>
18. Rubín SA, Bilbao AI, Frenández-Castroagudín J, Pons MJ, Salcedo PM, Varo PE et al. Recomendaciones de uso de everolimus en trasplante hepático. Gastroenterol hepatol [Internet]. 2017 [citado 4 Abr 2019]; 40 (9): 629-640. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743539>
19. Jiménez PM, Olmedo MR, Marín GD, Lozano RJ, Lombardo J, Rodrigo LJ. Toxicidad pulmonar asociada a la terapia con sirolimus en el trasplante hepático. Gastroenterol hepatol [Internet]. 2006 [citado 7 Abr 2019]; 29 (10): 616-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17198638>

20. Abad S, Vega A, Rincón D, Hernández E, Mérida E, Macías N et al. Eficacia de los antivirales de acción directa en la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología* [Internet]. 2017 [citado 6 Mar 2019]; 37(2):158-163. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-69952017000200158&lang=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952017000200158&lang=es)
21. Rial-Crestelo D, Rodríguez-Cola M, González-Gasca, FJ, Geijo-Martínez P, Belinchón-Moya O, Martínez-Alfaro E et al. Efectividad del tratamiento con agentes antivirales directos en pacientes con coinfección por VHC y VIH. Estudio de cohorte multicéntrico. *Revista española de enfermedades digestivas*. 2018 [citado 28 Feb 2019]; 110(1):35-43. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082018000100007&lang=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100007&lang=es)
22. López GA, Pérez LT, Díaz RL. Actuación de enfermería ante un paciente con infección aguda por el virus de la hepatitis C en hemodiálisis en tratamiento con antivirales de acción directa. *Enfermería Nefrológica* [Internet]. 2017 [citado 5 Mar 2019]; 20(4):372-377. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2254-28842017000400372&lang=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842017000400372&lang=es)
23. Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero-Misas M, Douglas T, Brian R, Davidson ET, Selvan GK. Inmunosupresión de mantenimiento para pacientes adultos sometidos a trasplante hepático: un metanálisis en red [Internet]. 2017 [citado 6 May 2019]. Disponible en:  
<https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011639.pub2/full/es>
24. Agudelo BY, Vanegas EP, Arias BC, González N, García P, Arroyave M et al. Evaluación de efectividad y seguridad de everolimus más ciclosporina y esteroides o everolimus más tacrolimus y esteroide comparado con ciclosporina más micofenolato y esteroides, tacrolimus más micofenolato y esteroides, sirolimus con micofenolato. *IETS* [Internet]. 2014 [citado 19 Abr 2019]. Disponible en:  
<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=e&nextAction=lnk&exprSearch=sirolimus%20AND%20trasplante%20AND%20hep%E1tico>
25. Bilbao I, Salcedo M, Gómez MA, Jimenez C, Castroagudín J, Fabregat J et al. Mejora de la función renal en receptores de trasplante de hígado después de la conversión temprana de everolimus: un estudio de cohorte de práctica clínica en España. *Trasplante de Hígado* [Internet]. 2015 [citado 17 Abr 2019]; 21 (8): 1056-1065. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25990257>
26. Gastaca M, Bilbao I, Jimenez M, Bustamante J, Dopazo C, Gonzalez R, Charco R, Santoyo J, Ortiz de Urbina J. Seguridad y eficacia de Everolimus temprano cuando los inhibidores de la calcineurina no se recomiendan en el trasplante

- ortotópico de hígado. *Trasplante Proc* [Internet]. 2016 [citado 18 Abr 2019]. 48 (7): 2506-2509. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742336>
27. Souto NF, Ibrahim DA, Soares PR, Augusto DM, Andraus W, Cruz JR et al. Un análisis de las complicaciones relacionadas con el tacrolimus en los primeros 30 días después del trasplante de hígado. *Clínicas* [Internet]. 2014 [citado 20 Abr 2019]; 69(11):745-749. Disponible en:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1807-59322014001100745](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322014001100745)
28. Rubio MM, Álamo MJ, Bernal BC, Marín GL, Suárez AG, Cepeda FC et al. Enfermedad linfoproliferativa postrasplante en receptores de trasplante hepático. Síndrome linfoproliferativo en el trasplante hepático. *Revista española de enfermedades digestivas* [Internet]. 2017 [citado 6 Mar 2019]; 109(6):406-413. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082017000600003&lang=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082017000600003&lang=es)
29. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P et al. Un estudio aleatorizado y controlado para evaluar la conversión de inhibidores de calcineurina a everolimus después del trasplante de hígado - PROTEGER. *Soy J Transplant* [Internet]. 2012 [citado 25 Abr 2019]; 12 (7): 1855-1865. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22494671?dopt=Abstract>
30. Masetti M, Montalti R, Rompianesi G, Codeluppi M, Gerring R, Romano A et al. La retirada temprana de los inhibidores de la calcineurina y la monoterapia con everolimus en receptores de trasplante hepático de novo preserva la función renal. *Soy J Transplan* [Internet]. 2010 [citado 25 Abr 2019]; 10 (10): 2252-2262. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20486905?dopt=Abstract>
31. De Simeone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar MJ, Beckebaum S, Saliba F et al. Everolimus con tacrolimus reducido mejora la función renal en los receptores de trasplante hepático de novo : un ensayo controlado aleatorizado [Internet]. 2012 [citado 19 Abr 2019]; 12(11):3008-3020. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2012.04212.x>
32. Antinucci F, Anders M, Orozco F, Mella J, Cobos M, McCormack L et al. Tumores malignos de novo en el trasplante hepático experiencia de un centro en la Argentina. *Medicina* [Internet]. 2015 [citado 20 Abr 2019]; 75(1):18-22. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802015000100004](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802015000100004)
33. Chandok N, Watt K. Carga de malignidad de novo en el receptor de trasplante de hígado. *Liver Transplantation* [Internet]. 2012 [citado 6 May 2019]; 18:1277-1289. Disponible en:

- [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Burden+of+de+novo+malignancy+in+the+liver+transplant+recipient&author=Chandok+N&author=Watt+KD&publication\\_year=2012&journal=Liver+Transpl&volume=18&pages=1277-89](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Burden+of+de+novo+malignancy+in+the+liver+transplant+recipient&author=Chandok+N&author=Watt+KD&publication_year=2012&journal=Liver+Transpl&volume=18&pages=1277-89)
34. Liang W, Wang D, Ling X, Allen KA, Kong Y, Shang Y et al. Inmunodepresión basada en sirolimus en el trasplante de hígado para el carcinoma hepatocelular: un metanálisis. *Liver Transplantation* [Internet]. 2011 [citado 6 Mar 2019]; 18(1):62-69. Disponible en:  
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.22441>
  35. Menon KV, Haakem AR, Heaton ND. Meta-análisis: recurrencia y supervivencia después del uso de sirolimus en el trasplante de hígado para el carcinoma hepatocelular. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. 2013 [citado 6 Mar 2019]; 37(4):411-419. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.12185>
  36. Cholongitas E, Mamou C, Rodriguez-Castro K, Burra P. El objetivo de los mamíferos de los inhibidores de la rapamicina se asocia con tasas más bajas de recurrencia del carcinoma hepatocelular después del trasplante de hígado: una revisión sistemática. *Transplan International* [Internet]. 2014 [citado 6 May 2019]; 27(10):1039-1049. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tri.12372>
  37. Geissler E, Schnitzbauer A, Zülke C, Lamby P, Proneth A, Duvoux C et al. Uso de sirolimus en receptores de trasplante hepático con carcinoma hepatocelular: un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, fase 3. *Transplantation* [Internet]. 2016 [citado 6 May 2019]; 100(1):116–125. Disponible en:  
<https://insights.ovid.com/crossref?an=00007890-201601000-00020>
  38. Sánchez Cabús S, Estalella L, Pavel M, Calatayud D, Molina V, Ferrer J et al. Análisis de los resultados a largo plazo del trasplante hepático de donante vivo en adultos. *Cir Esp* [Internet]. 2017 [citado 23 Abr 2019]; 95 (6): 313-320. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28476200>
  39. Gutiérrez BJ, Portillo MJ, Ballesteros DR, Zubillaga GS, Ramos BE, Campos SJ. Evolución del injerto renal en los pacientes con trasplante hepático asociado. *Actas urol. Esp* [Internet]. 2008 [citado 21 Abr 2019]; 32(2): 220-224. Disponible en:  
<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/ibc-62844>
  40. Mosconi G, Scolari MP, Feliciangeli G, Liviano G, Buscaroli A, D'Adiio G et al. Trasplante De Hígado-Riñón Combinado - S. Experiencia Orsola: Aspectos Nefrológicos. *Elsevier* [Internet]. 2006 [citado 6 May 2019]; 38(4):1122-1124. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134506003587>
  41. Simpson N, Cho YW, Cicciarelli JC, Selby RR, Fong TL. Comparación de los resultados de aloinjerto renal en trasplante combinado de hígado y riñón versus trasplante renal posterior en receptores de trasplante de hígado: análisis de la base de datos de UNOS. *Transplantation* [Internet]. 2006 [citado 6 May 2019]; 82(10):1298-1303. Disponible en:

- [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Comparison+of+renal+allograft+outcomes+in+combined+liver-kidney+transplantation+versus+subsequent+kidney+transplantation+in+liver+transplant+recipients:+Analysis+of+UNOS+Database&author=Simpson+N&author=Cho+YW&author=Cicciarelli+JC&author=Selby+RR&author=Fong+TL&publication\\_year=2006&journal=Transplantation&volume=82&issue=10&pages=1298-1303](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Comparison+of+renal+allograft+outcomes+in+combined+liver-kidney+transplantation+versus+subsequent+kidney+transplantation+in+liver+transplant+recipients:+Analysis+of+UNOS+Database&author=Simpson+N&author=Cho+YW&author=Cicciarelli+JC&author=Selby+RR&author=Fong+TL&publication_year=2006&journal=Transplantation&volume=82&issue=10&pages=1298-1303)
42. Faenza A, Fuga G, Nardo B, Varotti G, Faenza S, Stefoni S et al. Trasplante combinado de hígado y riñón: la experiencia de la Universidad de Bolonia y el caso de prueba cruzada positiva preoperatoria. Elsevier[Internet].2006[citado 6 May 2019];38(4):1118-1121. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134506003435>
43. Moreno GE, Meneu DJ, García MD. Trasplante simultáneo de hígado y riñón en pacientes adultos con enfermedad renal irreversible en etapa terminal.Arco Surg[Internet].2004[citado 6 May 2019]; 139 (11): 1189-1193. Disponible en:  
[https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Simultaneous+liver-kidney+transplantation+for+adult+recipients+with+irreversible+end-stage+renal+disease&author=Moreno-Gonzalez+E&author=Meneu-Diaz+JC&author=Garcia+I&author=Perez+Cerd%C3%A1+F&author=Abradelo+M&author=Jimenez+C&publication\\_year=2004&journal=Arch+Surg.&volume=139&issue=11&pages=1189-1193](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Simultaneous+liver-kidney+transplantation+for+adult+recipients+with+irreversible+end-stage+renal+disease&author=Moreno-Gonzalez+E&author=Meneu-Diaz+JC&author=Garcia+I&author=Perez+Cerd%C3%A1+F&author=Abradelo+M&author=Jimenez+C&publication_year=2004&journal=Arch+Surg.&volume=139&issue=11&pages=1189-1193)
44. Rubín SA, Bilbao AI, Frenández-Castroagudín J, Pons MJ, Salcedo PM, Varo PE et al. Recomendaciones de uso de everolimus en trasplante hepático. Gastroenterol hepatol [internet]. 2017 [citado 19 Abr 2019]; 40(9): 629-640. Disponible en:  
<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/ibc-168193>
45. Saliba F, De Simeone P, Nevens F, De Carlis F, Metselaar HJ, Beckebaum S et al. Función renal a los dos años en pacientes con trasplante hepático que reciben everolimus: resultados de un estudio multicéntrico aleatorizado ASTS[Internet].2013[citado 19 Abr 2019];13(7):1734-1745.Disponible en.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.12280#references-section>
46. Jiménez PM, González GR, Rando MF, de la Cruz LJ, Muñoz SM, Fernández AJ et al. Everolimus más micofenolato mofetilo como inmunosupresión inicial en el trasplante de hígado.Transplante Proc[Internet].2015[citado 18 Abr 2019]; 47 (1): 90-92. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645779>
47. Stefan Z, Ira M.J, Tolga BM, Rui TM, Fred P, Marc B et al. Retratamiento del VHC con ABT-450 / r – Ombitasvir y Dasabuvir con Ribavirin.NEJM [Internet].2014[citado 17 Abr 2019]; 370: 1604-1614. Disponible en:  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1401561>
48. Suda G, Kudo M, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kobayashi T et al. Eficacia y seguridad del tratamiento combinado con daclatasvir y asunaprevir en pacientes con hemodiálisis crónica con hepatitis C crónica. Diario de Gastroenterología[internet]. 2016[citado 17 Abr 2019];51(7):733-740. Disponible en:

- <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-016-1162-8>
49. Forns X, Didier S, Mutimer D, Fagioli S, Navasa M, Agarwal K, Berenguer M et al. Eficacia de la terapia basada en telaprevir en pacientes con trasplante de hígado estable con hepatitis C crónica con genotipo 1. *Ann Hepatol* [Internet].2016[citado 17 Abr 2019]; 15 (4): 512-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27236150>
  50. Ruiz RJ, Marrero AP, Marqués MM, Fernández MM, Poveda AJ, Romero HI. Experiencia en el manejo de inmunosupresores con los fármacos inhibidores de proteasa frente al virus de la hepatitis C. *Gastroenterol hepatol*[internet].2014[citado 20 Abr 2019]; 37(10): 558-563 Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/ibc-129646>
  51. Alvarez CA, Seijo RS, Molina PE, Castroagudín JF, Varo PE. Basiliximab en el tratamiento del rechazo celular agudo resistente a los corticoides postrasplante hepático. *Gastroenterol hepatol*.2012[citado 20 Abr 2019]; 35(9): 649-651. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/ibc-106034>
  52. Levy G, Schmidli H, Punch J, Tuttle NE, Mayer D, Neuhaus P et al. Seguridad, tolerabilidad y eficacia de everolimus en receptores de trasplante hepático de novo: resultados de 12 y 36 meses. *American Transplant* [internet]. 2006[citado 6 May 2019];12(11):1640-1648. Disponible en: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Safety%2C%20tolerability%20and%20efficacy%20of%20everolimus%20in%20de%20novo%20liver%20transplant%20recipients%3A%2012-%20and%2036-month%20results&author=G.%20Levy&publication\\_year=2005&pages=1640-1648](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Safety%2C%20tolerability%20and%20efficacy%20of%20everolimus%20in%20de%20novo%20liver%20transplant%20recipients%3A%2012-%20and%2036-month%20results&author=G.%20Levy&publication_year=2005&pages=1640-1648)
  53. Manzia TM, Sforza D, Angelico R, Bellini MI, Ciano P, Manuelli M, et al. Everolimus y Micromenolato Entero Recubierto de Sodio Ab Inicial Después del Trasplante de Hígado: Resultados a Mediano Plazo. *Elsevier*[Internet].2012[citado 6 May 2019];44(7):1942-1945. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134512005714>
  54. Souto NL, Ibrahim DA, Soares PR, Augusto DM, Andraus W, Cruz JR et al. Un análisis de las complicaciones relacionadas con el tacrolimus en los primeros 30 días después del trasplante de hígado. *Clínicas*[Internet]. 2014[citado 6 May 2019];69(11):745-749. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1807-59322014001100745#B10](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322014001100745#B10)
  55. Kong Y, Wang D, Shang Y, Liang W, Ling X, Guo Z et al. Minimización del inhibidor de la calcineurina en pacientes con trasplante hepático con disfunción renal relacionada con el inhibidor de la calcineurina: un metanálisis. *Journals Plos*[Internet].2011[citado 6 May 2019];6(9). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024387>
  56. Varghese A, Srinivasa RM, Venugopal K, Perumalla R, Narashiman G, Arickichenin O et al. Efectos adversos relacionados con el tacrolimus en receptores de trasplante hepático: su asociación con concentraciones mínimas.

- Diario Indio de gastroenterología[Internet]. 2014 [citado 6 May 2019]; 33(3): 219-225. Disponible en:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12664-014-0456-0>
57. Pérez MJ, Martín RO, García DM, Rey JM, de la Cruz Lombardo J, Rodrigo López JM. Neumonitis intersticial asociada con sirolimus en el trasplante de hígado: reporte de un caso. *Transplante Proc*[Internet]. 2007[citado 18 Abr 2019]; 39 (10): 3498-3499. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089419>
58. Berrouet MC, Aristizábal JM, Restrepo JC, Correa G. Neumonía intersticial asociada a sirolimus en un paciente con trasplante hepático. *Acta médico Colombo* [Internet]. 2008 [citado 20 Abr 2019]; 33(4):305-308. Disponible en:  
<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=e&nextAction=Ink&exprSearch=sirolimus%20AND%20trasplante%20AND%20hep%E1tico>
59. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, García-Planella E et al. Recomendaciones del Grupo de Trabajo Español sobre Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol hepatol* [Internet]. 2018[citado 4 May 2019]; 41 (3): 205-221. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29357999>
60. Sánchez CS, Estalella L, Pavel M, Calatayud D, Molina V, Ferrer J et al. Análisis de los resultados a largo plazo del trasplante hepático de donante vivo en adultos. *Cir Esp* [Internet]. 2017 [citado 23 Abr 2019]; 95 (6): 313-320. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28476200>
61. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social.gob[Internet]. España: MSCBS [citado 16 Abr 2019]. Disponible en:  
<http://www.msbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4315>

## 8. Anexos:

### Anexo 1

Tabla 1. Indicaciones para TH:

<b>Insuficiencia hepática aguda grave</b>	(Hepatitis A, B, C, D, E, tóxico-medicamentosa...etc)
<b>Insuficiencia hepática crónica grave</b>	Enfermedades hepatocelulares (cirrosis)
	Enfermedades colestásicas (colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria o secundaria...)
	Enfermedades vasculares con afectación crónica avanzada (enfermedad venoclusiva hepática, Sd. de Budd-Chiari...etc)
<b>Tumores hepáticos</b>	(Tumores benignos, neoplasias primarias de hígado...etc)
<b>Enfermedades metabólicas</b>	(Fibrosis quística, enfermedad de Wilson, esteatohepatitis no alcohólica...etc)
<b>Miscelánea</b>	(Enfermedad poliquística)

Fuente: Elaboración propia.<sup>3</sup>

Tabla 2. Contraindicaciones absolutas y relativas al TH:

Patología	Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
<b>Neoplasias</b>	<p>Colangiocarcinoma.</p> <p>Hemangiosarcoma hepático.</p> <p>Antecedentes de enfermedad maligna extrahepática no curada según criterios oncológicos.</p>	No existen
<b>Enfermedad extrahepática</b>	<p>Enfermedad extrahepáticas graves o invalidantes no reversible con el trasplante.</p> <p>Síndrome hepatopulmonar con presión parcial de oxígeno &lt;50 mmHg.</p> <p>Hipertensión pulmonar grave (presión de la arteria pulmonar media &gt; 45 mmHg).</p>	Insuficiencia renal crónica avanzada.
<b>Infecciones</b>	<p>Infección activa grave extrahepática en el momento del trasplante.</p> <p>Enfermedad por VIH activa no controlada.</p>	<p>Peritonitis bacteriana espontánea o colangitis tratadas menos de 48 horas.</p> <p>Portador de VIH.</p>
<b>Problemas técnicos</b>	Trombosis extensa del eje esplenomesentérico que impida la revascularización del injerto.	No existen
<b>Razones sociales</b>	<p>Adicción activa a drogas y alcohol.</p> <p>Ausencia de apoyo sociofamiliar.</p> <p>Enfermedad mental grave según valoración psiquiátrica o incapacidad para comprender y seguir el tratamiento.</p>	No existen
<p><b>Indicaciones concretas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Insuficiencia hepática aguda grave</b></li> <li>• <b>Virus de la hepatitis B</b></li> </ul>	<p>Edema cerebral incontrolable.</p> <p>Fallo multiorgánico.</p>	Replicación viral pretrasplante.

Fuente: Elaboración propia.<sup>3</sup>

Tabla 3. Principales complicaciones tras un TH: complicaciones vasculares y biliares.

<b>COMPLICACIONES VASCULARES</b>	<b>Complicaciones arteriales</b>	Trombosis de la arteria hepática	Es la complicación vascular más frecuente (incidencias entre el 2,5% y el 9%) y la más grave, pudiendo ocasionar la pérdida del injerto. Es la causa más frecuente de retrasplante.
		Estenosis de la arteria hepática	La mayoría de las estenosis suceden entre 1 y 3 meses tras el trasplante debido al proceso de cicatrización y fibrosis.
		Pseudoaneurisma	Son muy poco frecuentes y aparecen hacia la segunda y tercera semana.
		Hipoperfusión por robo arterial	Son infrecuentes
	<b>Complicaciones venosas</b>	Trombosis de la vena porta	Se dan en el 3-7% de los trasplantes.
		Estenosis de la vena porta	Es una complicación infrecuente.
		Complicaciones de la vena cava y las venas suprahepáticas	Son complicaciones vasculares más raras e incluyen estenosis y trombosis.
<b>COMPLICACIONES BILIARES:</b> Son las complicaciones quirúrgicas más frecuentes en el trasplante hepático, suponiendo una necesidad de retrasplante del 6-12%.	<b>Fuga biliar y biloma</b>		La incidencia de la fuga biliar ha disminuido notablemente en los últimos años. Es una complicación del trasplante inmediato.
	<b>Estenosis anastomótica</b>		Representa el 80% de las estenosis en pacientes con trasplante hepático.
	<b>Estenosis no anastomótica</b>		Aunque su incidencia es mucho menor, es la complicación biliar más temida dado su difícil manejo y mal pronóstico. Conlleva una necesidad de retrasplante del 60-70% y una mortalidad cercana al 50%.
	<b>Otras complicaciones biliares</b>		Los defectos de relleno biliar pueden corresponder con litiasis (70%), barro biliar y coágulos.

Fuente: elaboración propia.<sup>10</sup>

## Anexo 2

Tabla con los descriptores DeCS (español) y MeSH (inglés)

DeCS	MeSH
Histocompatibilidad	Histocompatibility
Inmunología	Immunology
Antígenos	Antigens
Autoinmunidad	Autoimmunity
Trasplante hepático	Liver transplant
Hepatitis	Hepatitis
Rechazo	Rejection
Efectos adversos/complicaciones	Adverse effects/complications
Inmunosupresión	Immunosuppression
Agentes inmunosupresores	Immunosuppressive agents
Ciclosporina	Cyclosporin
Tacrolimus	Tacrolimus
Everolimus	Everolimus
Sirolimus	Sirolimus

Fuente: Elaboración propia

## Anexo 3

Tablas: Proceso de búsqueda en las distintas bases científicas.

Base científica: PUBMED				
Descriptor y operadores booleanos utilizados para la búsqueda	Resultados obtenidos sin aplicar filtros ni criterios de inclusión	Artículos preseleccionados tras aplicar filtros y criterios de inclusión	Artículos seleccionados para realizar lectura completa	Artículos definitivos para incluir en el estudio
"Histocompatibilidad"	150	16	0	0
"Antígenos" AND "Trasplante hepático" AND "Humanos"	9	4	1	0
"inmunología" AND "Trasplante hepático"	12	3	1	1
"System complement" AND "Immunology"	>23.000	229	1	1
"Rejection" AND "Liver transplant"	10	2	1	0
"Immunosuppression"	34	26	1	1
"Calcineurina"	14.545	616	1	1
"Sirolimus" AND "trasplante hepático"	7	3	1	1
"Trasplante transgénico"	4	0	0	0
"Células madre" AND "Trasplante hepático"	1	1	1	0
"Everolimus" AND "Sirolimus" AND "Trasplante hepático"	6	3	3	3
"Sirolimus"	9	1	1	1
"Agentes inmunosupresores" OR "efectos adversos"	45	32	1	1
"Complicaciones" AND "trasplante hepático"	9	4	4	2
"Azatioprina"	6	-	1	1
<b>Total: 15</b>				<b>Total: 13</b>

Base científica: SciELO				
Descriptor y operadores booleanos utilizados para la búsqueda	Resultados obtenidos sin aplicar filtros ni criterios de inclusión	Artículos preseleccionados tras aplicar filtros y criterios de inclusión	Artículos seleccionados para realizar lectura completa	Artículos definitivos para incluir en el estudio
"Antígenos de histocompatibilidad"	47	3	1	1
"Trasplante hepático"	316	4	0	0
"Autoinmunidad" OR "anticuerpos"	2.837	8	0	0
"Autoinmunidad" OR "anticuerpos" OR "hepatitis"	6.098	592	4	3
"Autoinmunidad" OR "anticuerpos" OR "trasplante hepático"	3.313	64	1	1
"Antígenos" OR "leucocitos"	2.078	91	1	0
"Antígenos" OR "leucocitos" OR "trasplante hepático"	2.050	17	1	0
"Tumores novo" AND "trasplante hepático"	3	-	1	1
"Sirolimus" AND "trasplante hepático"	506	1	0	0
"tacrolimus" AND "trasplante hepático"	2.939	5	0	0
"sirolimus" AND "trasplante" AND "hígado"	-	-	-	-
"Ciclosporina" AND "trasplante hepático"	1.755	4	1	1
<b>Total: 12</b>				<b>Total: 7</b>

<b>Base científica: Google Académico</b>				
<b>Descriptor y operadores booleanos utilizados para la búsqueda</b>	<b>Resultados obtenidos sin aplicar filtros ni criterios de inclusión</b>	<b>Artículos preseleccionados tras aplicar filtros y criterios de inclusión</b>	<b>Artículos seleccionados para realizar lectura completa</b>	<b>Artículos definitivos para incluir en el estudio</b>
"Antígenos de histocompatibilidad"	11.700	17	3	0
"Autoinmunidad" AND "Anticuerpos" AND "Trasplante hepático"	296	99	1	0
"Trasplante hepático" OR "Internacional"	56.200	15.400	2	0
<b>Total: 3</b>				<b>Total: 0</b>

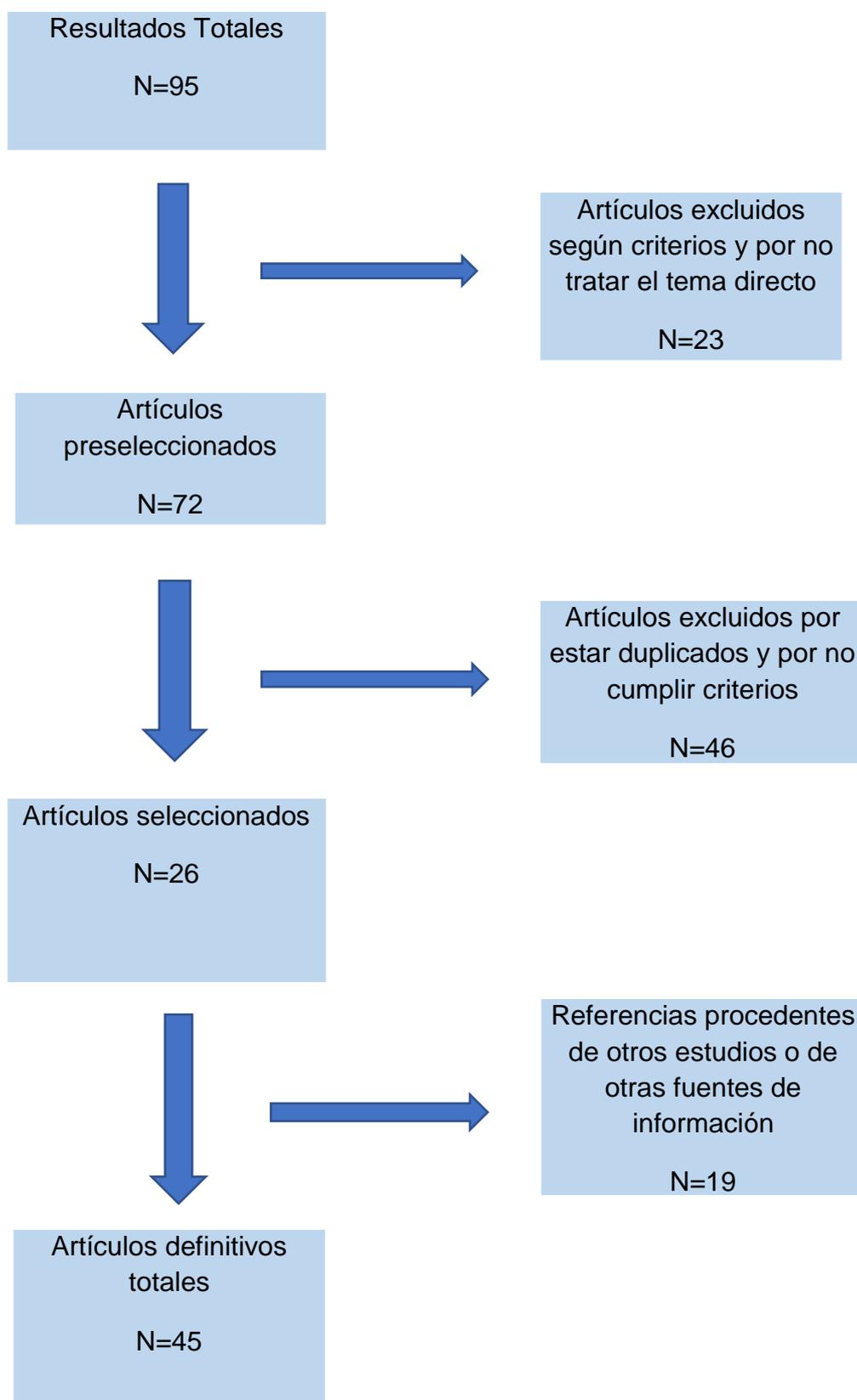
<b>Base científica: Biblioteca Virtual de la Salud (se incluye aquí la base de datos IBECS)</b>				
<b>Descriptor y operadores booleanos utilizados para la búsqueda</b>	<b>Resultados obtenidos sin aplicar filtros ni criterios de inclusión</b>	<b>Artículos preseleccionados tras aplicar filtros y criterios de inclusión</b>	<b>Artículos seleccionados para realizar lectura completa</b>	<b>Artículos definitivos para incluir en el estudio</b>
"Sirolimus" AND "trasplante hepático"	506	8	1	1
"tacrolimus" AND "trasplante hepático"	2.938	22	2	2
"sirolimus" AND "trasplante" AND "hígado"	-	-	-	-
"Ciclosporina" AND "trasplante hepático"	1.755	19	2	0
<b>Total: 4</b>				<b>Total:3</b>

Base de datos: LILACS				
Descriptores y operadores booleanos utilizados para la búsqueda	Resultados obtenidos sin aplicar filtros ni criterios de inclusión	Artículos preseleccionados tras aplicar filtros y criterios de inclusión	Artículos seleccionados para realizar lectura completa	Artículos definitivos para incluir en el estudio
"Sirolimus" AND "trasplante hepático"	7	-	1	1
"tacrolimus" AND "trasplante hepático"	24	-	3	0
"sirolimus" AND "trasplante" AND "hígado"	7	-	1	1
"Ciclosporina" AND "trasplante hepático"	54	-	0	0
<b>Total: 4</b>				<b>Total: 2</b>

Base científica: Cochrane				
Descriptores utilizados para la búsqueda	Resultados obtenidos sin aplicar filtros ni criterios de inclusión	Artículos preseleccionados tras aplicar filtros y criterios de inclusión	Artículos seleccionados para realizar lectura completa	Artículos definitivos para incluir en el estudio
"trasplante de hígado"	259	-	1	1
<b>Total: 1</b>				<b>Total: 1</b>

## Anexo 4

Figura 1. Diagrama de flujos



## Anexo 5

Imagen nº1. Criterios de Milán vs. Criterios Universidad de San Francisco, para realizar un trasplante hepático a causa de un hepatocarcinoma (CHC).

Criterios de Milán	Universidad de San Francisco en California.
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Lesión única &lt;5 cm.</li><li>▪ Hasta tres lesiones &lt;3 cm.</li><li>▪ Ausencia de manifestación extrahepática.</li><li>▪ No invasión vascular.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Lesión única =&lt; 6.5 cm</li><li>▪ Lesiones múltiples &lt;3 cm</li><li>▪ Diámetro del tumor mas grande, menor o igual a 4.5 cm</li><li>▪ Diámetro total del tumor &lt;8 cm.</li></ul>

Fuente: Criterios de Milán

## Anexo 6

Resultados sobre los efectos adversos a los 12 y 24 meses.

Efectos adversos	ESTUDIO DE SIMEONE (resultados a los 12 meses, medidos en tanto por ciento)		ESTUDIO DE SALIBA (resultados a los 24 meses, medidos en tanto por ciento)	
	Grupo 1: EVL y TAC reducido (n = 245)	Grupo 2: TAC control (n = 243)	Grupo 1: EVL y TAC reducido (n = 202)	Grupo 2: TAC control (n = 204)
Alteraciones en la cicatrización de la herida quirúrgica	11,9	7,9	11	8,3
Infecciones (virales / CMV)	17,1 / 6,5	13,3 / 6,6	18,4 / 4,9	18,2 / 5,4
Edema periférico	17,6	10,8	22,4	14,9
Hiperlipidemia	23,3	17,8	26,9	11,6
Neoplasias	4,1	6,6	7,8	7
Recurrencia CHC	0,4	0,4	1,2	1,2
Trombosis arteria hepática	0,4	0,0	7,3	5,8
Enfermedad pulmonar intersticial	0,4	0,41	0,8	0,8
Mielotoxicidad (anemia / trombocitopenia)	7,8 / 0,4	8,3 / 0,0	9,8 / 8,2	10,3 / 2,9
Insuficiencia Renal	2,0	1,3	21,2	30,6

Fuente: elaboración propia.<sup>31, 45</sup>