The background features a decorative graphic consisting of three overlapping blue circles of varying sizes, arranged in a descending diagonal line from the top right towards the bottom right. Two thin, light blue lines intersect at the top left and extend diagonally across the page, framing the central text area.

# **Inmunosupresión en el trasplante hepático descripción de las pautas actuales y repercusión en la evolución postrasplante**

**Carolina Navas Aller**

**Tutor: Dra. Gloria Sánchez Antolín**

*Unidad de Hepatología Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario Río Hortega*

# Índice

Resumen .....	3
1. Introducción .....	3
1.1 Pautas inmunosupresoras actuales .....	4
2. Objetivos.....	6
3. Material y métodos .....	6
3.1 Selección de los candidatos .....	6
3.2 Recogida de datos clínicos .....	6
3.3 Análisis estadístico .....	9
3.4 Aspectos éticos .....	9
4. Resultados .....	10
5. Discusión .....	19
6. Conclusiones .....	24
7. Bibliografía .....	25

## Resumen

El trasplante hepático es un tratamiento eficaz que consigue elevadas supervivencias en las enfermedades hepáticas terminales. Sin embargo, existen una serie de complicaciones de índole muy diversa que pueden aparecer desde el postoperatorio precoz: las infecciones, la disfunción renal postrasplante, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, complicaciones neurológicas y respiratorias, entre otras. Si bien el rechazo agudo fue un problema importante antes de la aparición de los inmunosupresores, actualmente es una complicación poco frecuente. Estudiamos en un grupo de pacientes trasplantados en nuestro centro, las complicaciones aparecidas en el postoperatorio inmediato, hasta el alta postrasplante, y hasta el fin del seguimiento la recidiva del virus de la Hepatitis C. En nuestra serie la tasa de infección fue del 33,7%, insuficiencia renal del 70,7%, hipertensión arterial postrasplante del 35,2%, diabetes mellitus postrasplante del 42,8%, complicaciones respiratorias del 67,4% y las complicaciones neurológicas del 38,5%. La tasa de rechazo agudo clínico fue del 11,1%, la tasa de rechazo agudo biopsiado fue del 4,1% y la recidiva de VHC al año del 69%. Finalmente la mortalidad global hasta el final del seguimiento fue del 16,8%.

La insuficiencia renal es la complicación más frecuente en el postrasplante hepático precoz, seguido de las complicaciones respiratorias. El rechazo agudo, en cambio, fue un problema poco frecuente no relacionado con la mortalidad del paciente.

## 1. Introducción

Según los últimos datos hasta la fecha recogidos en el Registro Mundial de Trasplante desarrollado por la ONT en el año 2014 en colaboración con la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup>, cada año se realizan en el mundo más de 22.500 trasplantes hepáticos, lo que hace que la actividad de los equipos españoles de trasplante hepático con unos 1000 trasplantes anuales, suponga el 4.5% de la actividad en el mundo. En el año 2015 en España se registraron

un total de 1068 trasplantes hepáticos de los cuales 46 fueron realizados en el hospital universitario Río Hortega.

El rechazo fue un factor limitante para el éxito del trasplante hepático hasta la introducción de la ciclosporina en Inglaterra en el año 1978<sup>2</sup>. Desde entonces la aparición de nuevos fármacos han mejorado progresivamente la supervivencia del trasplante y la calidad de vida en los trasplantados hepáticos<sup>3</sup>.

En la actualidad las tasas de supervivencia de los trasplantados hepáticos al año, a los 5 y a los 10 años se sitúan en el 85%, 72% y 61%<sup>4</sup>.

Pero a pesar de este auge terapéutico, este tipo de trasplantes requieren un control postoperatorio cuidadoso ya que, además de los factores intrínsecos, el tipo de comorbilidades que ofrecen los pacientes a los que se realiza el trasplante, contribuyen a incrementar el riesgo de complicaciones en el período postoperatorio precoz, condicionando un aumento de la mortalidad.

### **1.1 Pautas inmunosupresoras actuales**

Para el control del rechazo del injerto, disponemos de una serie de fármacos, generalmente usados en combinación y de forma individualizada según las características del paciente<sup>4-5</sup>. Con ellos lo que queremos conseguir es el grado óptimo de inmunosupresión que permita evitar el rechazo del órgano, minimizando la toxicidad. Entre los fármacos más empleados, encontramos anticalcineurínicos (ICN), donde se incluye la ciclosporina y el tacrolimus; el micofenolato de mofetilo (MMF) actuando como antiproliferativo, inhibidores de la proteína mTOR, representado por el everolimus; y finalmente corticoides, que incluye tanto la prednisona como la metilprednisolona.

Se distinguen dos fases en el tratamiento inmunosupresor:

- Inducción, en el momento del trasplante, donde dentro de las pautas más habituales encontramos la doble terapia (anticalcineurínicos y corticoides) o la triple (añadiendo mofetil micofenolato a la doble terapia).
- Mantenimiento, siendo la inmunosupresión a largo plazo, donde la tendencia general es pasar a la monoterapia con inhibidores de la

calcineurina o a la doble terapia (ICN y MMF o everolimus) pasados los primeros meses tras el trasplante.

Los corticoides tienen acción antiinflamatoria e inmunosupresora no selectiva. Lo habitual es que se emplee en dosis elevadas y se vaya reduciendo paulatinamente hasta llegar a su retirada o mantenimiento a dosis mínimas pasado el año tras el trasplante. Los corticoides también pueden ser utilizados en bolo para el tratamiento del rechazo agudo. Dentro de los efectos secundarios que presentan, encontramos hiperglucemia, glucosuria, síndrome de Cushing, hipercolesterolemia, osteoporosis y cataratas, entre otros.

Los inhibidores de la calcineurina inhiben la calcineurina intracelular impidiendo la formación de interleuquina 2 en los linfocitos T colaboradores, bloqueando la proliferación del linfocito T de la fase G0 a G1. Al tener una biodisponibilidad muy variable, requieren de monitorización farmacocinética para el ajuste de dosis. Gran parte de su metabolismo se realiza en el hígado a través del CYP3A4, por lo que hay que tener muy en cuenta posibles interacciones con otros fármacos, como pueden ser la rifampicina, antiepilépticos, antirretrovirales, antiarrítmicos o antigúngicos por ejemplo, que pueden ver afectada la biodisponibilidad de los anticalcineurínicos llegando a niveles tanto en rango tóxico como en infraterapéutico. Otros efectos adversos importantes a tener en cuenta debido a su frecuencia, son la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad. Estas dos últimas complicaciones se pueden ver reducidas gracias al MMF (formando la triple terapia), que ayuda a reducir la dosis de ICN y conseguir un rango terapéutico aceptable con menor probabilidad de complicaciones.

El micofenolato de mofetilo es un profármaco que dentro del organismo se transforma en ácido micofenólico. Inhibe de forma no competitiva y reversible la enzima inosina monofosfato-deshidrogenasa, actuando especialmente sobre la forma tipo II presente en los linfocitos T y B activados, y en menor medida sobre la forma tipo I. Este enzima es esencial para la síntesis *de novo* de purinas, bloqueando por lo tanto el ciclo celular en la fase S. Este diferente mecanismo de acción respecto a los ICN hace que en combinación con ellos generen un efecto sinérgico sobre la inmunosupresión. Se caracterizan por

tener una biodisponibilidad de hasta el 90% y hay que tener en cuenta que puede producir un pico secundario de reabsorción gracias a la circulación enterohepática. Dentro de los efectos adversos que podemos encontrar, destacan la toxicidad medular y la gastrointestinal, siendo ésta última algo menor si empleamos fármacos con cubierta entérica.

## 2. Objetivos

El objetivo de nuestro estudio consiste en describir la tasa de rechazo agudo en una serie de pacientes trasplantados y su relación con los niveles de inmunosupresión, así tal como las complicaciones más relevantes aparecidas durante el ingreso hospitalario. El objetivo secundario fue conocer la mortalidad al final del seguimiento y sus causas.

## 3. Material y métodos

### **3.1 Selección de los candidatos**

Se trata de un estudio retrospectivo observacional, realizado en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid con un grupo de 109 pacientes consecutivos trasplantados hepáticos realizados desde septiembre de 2011 y diciembre de 2013 ambos incluidos recogiendo los datos del estudio durante el ingreso hospitalario tras la realización del trasplante hepático y seguidos hasta Diciembre 2015 para valorar la recidiva de la enfermedad de base, incluida el virus de la hepatitis C y la mortalidad.

Los criterios de inclusión: Pacientes sometidos a un primer trasplante hepático de donante cadáver en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

Como criterio de exclusión: Pacientes retrasplantados.

### **3.2 Recogida de datos clínicos**

Se recogen durante su estancia en el hospital una serie de variables y datos que serán almacenados en una base de datos anonimizada adecuadamente según la Ley de Protección de Datos. Se recogieron las siguientes variables:

- Apellidos y Nombre del paciente junto a su número de Historia Clínica, posteriormente anonimizados.
- Fecha en la que se realizó el trasplante.
- Etiología: La cual define la causa que origina la enfermedad hepática. Entre ellas definimos:
  - o Alcohol
  - o Hepatitis C
  - o Hepatitis B
  - o Otras: las cuales incluyen otras etiologías de baja frecuencia, como puede ser la cirrosis biliar primaria y otras causas de origen autoinmune.
- Indicación de trasplante: Define la causa que motiva la indicación del trasplante, diferenciada según las indicaciones del Consenso Español de Indicación de trasplante:
  - o Cirrosis en estadio B o C de Child.
  - o Carcinoma hepatocelular.
  - o Insuficiencia Hepática Aguda Grave.
  - o Otras: incluye otras causas menos frecuentes.
- Edad del receptor: Fecha de nacimiento y años.
- Tratamiento inmunosupresor al alta: indicando si al paciente se le ha administrado de alguno de los siguientes inmunosupresores:
  - o Tacrolimus.
  - o Ciclosporina.
  - o Corticoides.
  - o Micofenolato mofetil.
  - o Everolimus.
- Medida de nivel medio de tacrolimus (FK) y ciclosporina (CYA1) al mes del trasplante.
- Valoración de la peor función renal en el periodo estudiado mediante creatinina y MDRD.
- Datos analíticos en el rechazo agudo: sólo en el caso que se haya sospechado o confirmado un rechazo de órgano, coincidiendo con los

valores más altos encontrados en analíticas durante el ingreso. Se miden las siguientes variables: Plaquetas, INR, Bilirrubina directa, indirecta y total siempre que sea posible; GOT, GPT, GGT y fosfatasa alcalina.

- HTA tras el trasplante hepático que no se resuelve durante el ingreso y permanece al alta con necesidad de tratamiento farmacológico, según la clasificación ESH-ESC para la tensión arterial.
- Diabetes mellitus postrasplante: Se incluye dentro de este grupo los pacientes que ya presentaban diabetes mellitus antes de ser realizado el trasplante o que la desarrollan a lo largo del postoperatorio, según la definición de diabetes de la Sociedad Endocrinológica.
- Complicaciones neurológicas: Donde valora si ha habido clínica neurológica en forma de agitación, encefalopatía, toxicidad neurológica por inmunosupresión, entre otras variables durante el ingreso.
- Infecciones: Se recogerá la presencia de infección con cultivos positivos a nivel pulmonar, urinario, hepático, bacteriemias o sepsis, entre otras. También se indicará la presencia de cultivos de vigilancia positivos a pesar de no dar sintomatología. Se valorará la coexistencia de distintos focos simultáneos de infección y número de eventos infecciosos.
- Complicaciones respiratorias: Se recogerá la presencia de atelectasias, condensaciones, derrame pleural e insuficiencia respiratoria.
- Rechazo: Se recogerá la presencia de rechazo agudo:
  - o Clínico, mediante elevaciones analíticas de las transaminasas con aumento de la inmunosupresión que el médico responsable diagnosticó de rechazo agudo no biopsiado.
  - o Rechazo agudo biopsiado. El paciente presentó datos analíticos sugestivos de rechazo y se confirmó el diagnóstico mediante biopsia hepática. Se recogió la fecha de realización de la misma.
- Tratamiento del rechazo: Marcando de forma dicotómica si se administró bolo de corticoides o si se aumentó la dosis de calcineurínicos.
- Recidiva de la enfermedad: Se considerará este dato cuando el paciente sufre una recidiva de la enfermedad por la cual se le indicó el trasplante y se marcará la fecha de la biopsia que confirma esa recidiva.



- Biopsia: Se indicará aquí si se realizó alguna biopsia al paciente durante su seguimiento tras el trasplante hepático, la fecha en la que se realizó y la información que ofrece.
- Analítica al alta: se recogerán una serie de parámetros coincidiendo con la fecha del alta del paciente en la medida de lo posible o un máximo de dos días previos al alta del paciente si no se dispone de la analítica del propio día del alta. En ella se recogen las siguientes variables: Plaquetas, INR, Bilirrubina directa, indirecta y total siempre que sea posible; GOT, GPT, GGT y fosfatasa alcalina.
- Éxitus: fecha del éxitus del paciente y la causa que condicionó a ello.
- Miscelánea: Se recoge información relevante que no puede ser catalogada en los apartados anteriores.

### **2.3 Análisis estadístico**

Se introducen los datos en una base de datos de Microsoft Excel 2007, que posteriormente se analizan con el programa IBM SPSS versión 23. Para el análisis de los datos se emplearon cálculos de frecuencias y estadísticos descriptivos que incluyen media, desviación estándar, rango, mínimos y máximos. También se realizó la prueba T de Student para muestras relacionadas.

### **2.4 Aspectos éticos**

Este trabajo se realizará siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 2013). Se cuenta con la aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega – Área Oeste de Valladolid.

No precisa consentimiento informado porque sólo precisa la revisión de Historias Clínicas.

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.

### 3. Resultados

En el periodo del estudio se realizaron 109 trasplantes en 104 pacientes. A 9 pacientes fue preciso retrasplantarlos, por lo que fueron excluidos para este estudio. Finalmente incluimos para el análisis un total de 95 pacientes.

La media de edad fue de  $58,8 \pm 9,6$  años (mínimo de 23,8 años y máximo de 73,7 años). El 82,1% de los pacientes corresponden a varones mientras que un 17,9 % son mujeres.

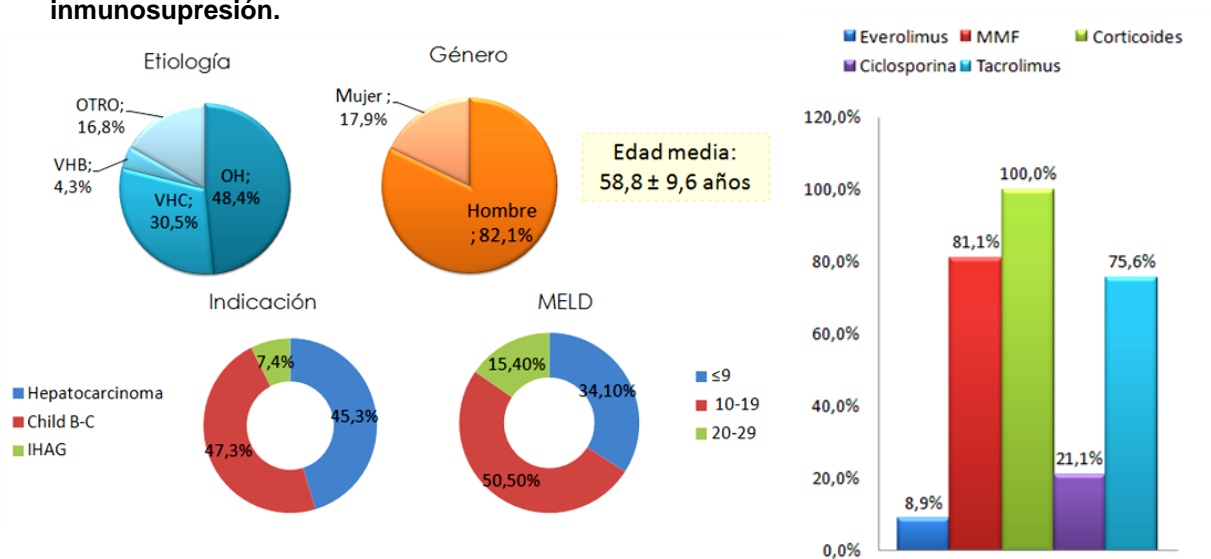
La enfermedad base que motivó el trasplante fue del 48,4% enólica, VHC en un 30,5%, VHB en un 4,3% y finalmente un 16,8% es debido a otras causas (que incluyen déficit de  $\alpha$ -1 antitripsina, síndrome de Budd-Chiari, cirrosis biliar primaria, síndrome de Dress, colangitis esclerosante primaria, entre otras).

La distribución realizada según la indicación de trasplante, corresponde a un 45,3% de pacientes con hepatocarcinoma, un 47,3% a cirrosis en estadio Child B-C y finalmente un 7,4% corresponden a insuficiencia hepática aguda grave. La media de MELD fue de  $13 \pm 5,67$  (mínimo de 5 y máximo de 29). El 34,1% de los pacientes tienen un rango de MELD  $\leq 9$ , un 50,5% entre 10 y 19 y finalmente un 15,4% tienen un rango de MELD entre 20 y 29.

Dentro del tratamiento inmunosupresor empleado (N = 90, excluyendo éxitus en el ingreso), un 75,6% recibió tacrolimus como anticalcineurínico, mientras que un 21,1% recibió ciclosporina , todo ello siempre en combinación con corticoides (100%). A un 81,1% de los pacientes fue necesario administrarle mofetil micofenolato para complementar en triple terapia. Un 8,9% se le administró Everolimus, ya sea en combinación o retirada del anticalcineurínico. (Figura 1. Tabla I).

Respecto a la monitorización de inmunosupresores al mes, aquellos que tomaron tacrolimus (FK) tienen una media de  $7,35 \pm 2,21$  (rango de 9,74 con un mínimo de 2,48 y máximo de 12,21), el nivel medio de ciclosporina (CYA) es de  $115,36 \pm 34,54$  (rango de 106 con mínimo de 54 y máximo de 160) y, finalmente, los niveles de everolimus (mTOR) al mes postrasplante tienen una media de  $5,18 \pm 0,50$  (rango de 0,93 con mínimo de 4,60 y máximo de 5,53). Todos los detalles se muestran en la tabla II.

**Figura 1. Distribución por sexo y edad, indicación y etiología de los pacientes. Uso de inmunosupresión.**



**Tabla I. Datos epidemiológicos**

	N	%
<b>Edad</b>	58,8 ± 9,6 años	
<b>Sexo</b>		
- Hombre	78	82,1
- Mujer	17	17,9
<b>Etiología del trasplante</b>		
- Alcoholismo	46	48,4
- VHC	29	30,5
- VHB	4	4,3
- Otras <sup>a</sup>	16	16,8
<b>Indicación del trasplante</b>		
- Hepatocarcinoma	43	45,3
- Child B-C	45	47,3
- IHAG <sup>b</sup>	7	7,4
<b>Escala MELD</b>	91	
- ≤9	31	34,1
- 10-19	46	50,5
- 20-29	14	15,4
<b>Inmunosupresión</b>		
- Tacrolimus	68	75,6
- Ciclosporina	19	21,1
- Micofenolato Mofetil	73	81,1
- Corticoides	90	100
- Everolimus	8	8,9

<sup>a</sup> Que incluyen cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, malformaciones vasculares, déficit de  $\alpha$ -1 antitripsina, enfermedad de Caroli, casusas criptogenéticas, hemocromatosis, entre otras causas.

<sup>b</sup> Insuficiencia hepática aguda grave.

**Tabla II. Niveles medios de inmunosupresores al mes postrasplante**

	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Nivel medio FK al mes	9,74	2,48	12,21	7,35	2,21
Nivel medio CYA al mes	106	54	160	115,36	34,54
Nivel medio mTOR al mes	0,93	4,60	5,53	5,18	0,50

Se hizo también una comparación de media de niveles de tacrolimus al mes en aquellos pacientes que presentaron insuficiencia renal (IR) con aquellos que no. Los niveles de FK en pacientes con insuficiencia renal tenían una media de  $6,81 \pm 2,10$  (mínimo de 2,48 y máximo de 10,28), mientras que los pacientes que no tuvieron insuficiencia renal tuvieron una media de  $8,67 \pm 1,92$  (mínimo de 5,76 y máximo de 12,21). En una comparación con T de Student para variables relacionadas obtenemos una  $p \leq 0.05$  (0.003 en nuestro caso), lo que quiere decir que se han encontrado diferencias significativas de niveles de tacrolimus al mes en aquellos pacientes que presentaron insuficiencia renal respecto a aquellos que no la presentaron. Tabla III.

**Tabla III. Niveles medios de FK en pacientes con y sin insuficiencia renal.**

	Media	Mínimo	Máximo	Significancia bilateral
FK en IR	$6,81 \pm 2,10$	2,48	10,28	0.003
FK sin IR	$8,67 \pm 1,92$	5,76	12,21	

Hubo una sospecha clínica de rechazo agudo mediante marcadores analíticos en 11/95 pacientes (11,1%), de los cuales en 4 de 95 el rechazo agudo fue confirmado por biopsia hepática. Dicho en otras palabras, la tasa de rechazo agudo clínico fue del 11,1% y el rechazo agudo biopsiado del 4,1%. En 10 de los pacientes el cuadro se resolvió con un aumento de la dosis de los fármacos inmunosupresores y el restante precisó tratamiento del rechazo con bolos de corticoides.

Dentro de la analítica recogida durante el rechazo, las plaquetas presentan una media de  $143.272 \pm 78.972$  (mínimo de 23.000 y máximo de 269.000), la media del INR es de  $1,08 \pm 0,19$  (mínimo de 0,88 y máximo de 1,48), la bilirrubina total tiene una media de  $6,31 \pm 5,59$  (mínimo de 1,6 y máximo de 17), con una bilirrubina directa de  $3,45 \pm 3,14$  de media (mínimo de 0,7 y máximo de 9,8) y

una bilirrubina indirecta de  $2,73 \pm 2,26$  de media (mínimo de 1,18 y máximo de 7,28). La GOT tiene una media de  $148,34 \pm 118,97$  (mínimo de 33,3 y máximo de 437), la GPT tiene una media de  $230,59 \pm 144,39$  (mínimo de 73,2 y máximo de 470), la GGT tiene una media de  $949,09 \pm 439,42$  (mínimo de 258 y máximo de 1786), y finalmente la fosfatasa alcalina tiene una media de  $525,09 \pm 449,49$  (mínimo de 107 y máximo de 1732). Todos estos datos se muestran en la tabla IV.

**Tabla IV. Datos analíticos recogidos durante el rechazo**

	Media	Rango	Desviación estándar
<b>Plaquetas</b>	143.272,73	23.000-269.000	78.972,26
<b>INR</b>	1,08	0,88-1,48	0,19
<b>Bilirrubina total</b>	6,31	1,6-17	5,59
- <b>Directa</b>	3,45	0,7-9,8	3,14
- <b>Indirecta</b>	2,73	1,18-7,28	2,26
<b>GOT</b>	148,34	33,3-437	118,97
<b>GPT</b>	230,59	73,2-470	144,39
<b>GGT</b>	949,09	258-1786	439,42
<b>FA</b>	525,09	107-1732	449,49

De los 29 pacientes que padecían VHC, presentaron recidiva 20 de ellos (69%), con una media de aparición de  $8 \pm 7,05$  meses (Rango de 26,48 con mínimo de 1,7 meses y máximo de 28,2 meses). Aparte de este grupo consta de un paciente que demostró una recidiva del hepatocarcinoma a los 4,27 meses, por el cual fue operado y otro paciente con recidiva de la cirrosis biliar primaria.

También se ha realizado un seguimiento durante el ingreso de las diferentes complicaciones que han surgido. Entre ellas encontramos que un 35,2 % de los pacientes han necesitado un control de la hipertensión arterial mediante fármacos una vez dados de alta y un 42,8 % han desarrollado diabetes mellitus (incluyendo dentro de este rango aquellos pacientes que ya presentaban diabetes mellitus previo al trasplante).

Un 38,5 % de los pacientes presentaron complicaciones neurológicas (35/91). Del total de ellas, un 68,6% fue debida a toxicidad por inmunosupresión, un 8,6% encefalopatía metabólica, un 2,8% convulsiones, un 2,8% agitación y finalmente un 17,1% otro tipo de manifestaciones neurológicas menores.

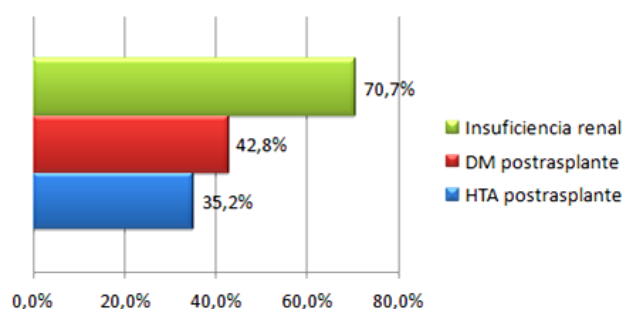
Un 67,4% de los pacientes (62/92) desarrolló complicaciones respiratorias en un total de 69 eventos. Dentro de estas complicaciones más frecuente es el derrame pleural con un 81,2% (apareciendo en el 60,9% de los 92 pacientes), aparecieron atelectasias en un 5,8%, condensaciones en un 4,3%, insuficiencia respiratoria en un 2,9% y finalmente otras causas respiratorias en un 5,8%. (Figuras 2 y 3).

Un 70,7% de los pacientes desarrolló una insuficiencia renal durante el ingreso. Los datos objetivados se describen en la tabla V.

**Tabla V. Complicaciones postoperatorias más frecuentes**

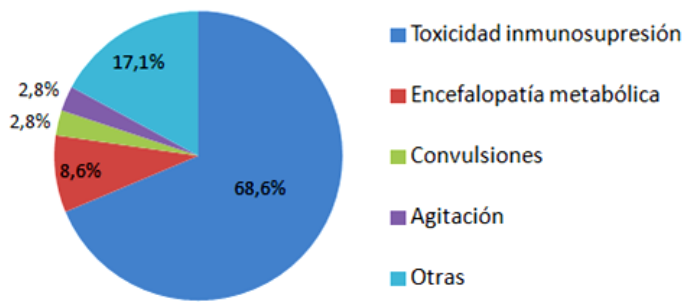
	N	%
<b>Insuficiencia renal (N = 92)</b>	65	70,7
<b>HTA (N = 91)</b>	32	35,2
<b>Diabetes Mellitus (N = 91)</b>	39	42,8
<b>Complicaciones neurológicas (N = 91)</b>	35	38,5
- Toxicidad inmunosupresión	24	68,6
- Encefalopatía metabólica	3	8,6
- Convulsiones	1	2,8
- Agitación	1	2,8
- Otras <sup>a</sup>	6	17,1
<b>Complicaciones respiratorias (N = 92)</b>	62	67,4
<b>Eventos = 69</b>		
- Derrame pleural	56	81,2
- Atelectasia	4	5,8
- Condensación	3	4,3
- Insuficiencia respiratoria	2	2,9
- Otras <sup>b</sup>	4	5,8

<sup>a</sup>Incluye Insomnio resistente a benzodiacepinas y desorientación de diversas etiologías, entre otras causas. <sup>b</sup>Incluye EPOC, traqueostomía junto a problemas de extubación, hemotórax entre otras.



**Figura 2. Complicaciones postoperatorias más frecuentes**

### Complicaciones neurológicas



### Complicaciones respiratorias

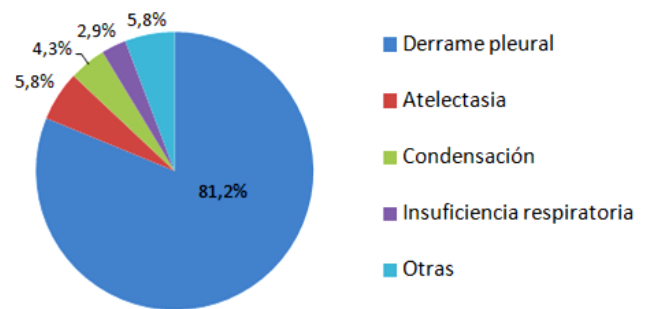


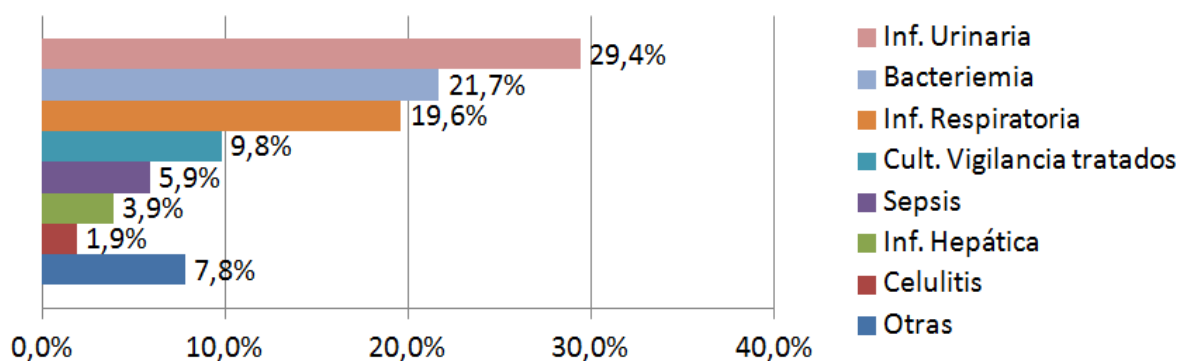
Figura 3. Complicaciones neurológicas y respiratorias

Respecto a las infecciones, 31 de los 92 pacientes (33,7%) tuvieron algún tipo de infección, con 51 eventos infecciosos en total. Dentro de los eventos infecciosos, 46 de ellos fueron debidos a bacterias (90,2%), 3 a hongos (5,9%) siendo *Candida spp*, *C. krusei* y *Aspergillus spp* los más frecuentes, 1 a un virus (CMV, hepático) y 1 a una microbacteria tuberculosa, pulmonar. Hubo un total de 12 de 92 pacientes con cultivos de vigilancia positivos de los cuales 5 fueron tratados por ser considerados infecciones, y 7 de 92 pacientes (7,6%) con mantoux positivo.

Dentro de estos eventos infecciosos, las infecciones urinarias aparecen en un 29,4% del total de infecciones, siendo *E. coli*, *E. faecium*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *P. mirabilis* las más frecuentes, apareciendo un caso de *C. krusei* secundario a sonda; las respiratorias aparecen en un 19,6% siendo *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli* las más frecuentes, además de un caso por *Aspergillus spp*. y tuberculosis pulmonar; las hepáticas aparecen en un 3,9% (donde encontramos *K. oxytoca*, *S. marcescens* y *C. prefringens*, además de una infección por CMV), las celulitis aparecen en un 1,9%, el exudado de la herida quirúrgica en un 2,2%, las bacteriemias en un 21,7%, siendo *S. epidermidis*, *E. faecium*, *S. ominis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *S. aureus* las más frecuentes; y finalmente sepsis en un 5,9% (todas ellas relacionadas con bacteriemias). En un 7,8% aparecen otro tipo de infecciones, como puede ser peritonitis biliar o infecciones de reservorio, entre otras causas. Todo ello se resume en la tabla VI.

**Tabla VI. Infecciones más frecuentes y cultivos positivo**

	Recuento	%
Infección urinaria	15	29,4
Bacteriemia	11	21,7
Respiratoria	10	19,6
Cultivos vigilancia tratados	5	9,8
Sepsis	3	5,9
Hepática	2	3,9
Celulitis	1	1,9
Otras	4	7,8



Los marcadores analíticos recogidos al alta se describen en la tabla VII. En ella encontramos una media de plaquetas de  $168.944 \pm 86,09$  (mínimo de 36.000 y máximo de 503.000), una media de INR de  $1,02 \pm 0,12$  (mínimo de 0,81 y máximo de 1,45), una media de bilirrubina total de  $1,89 \pm 1,37$  (mínimo de 0,55 y máximo de 8,05), dentro de la cual, encontramos una media de bilirrubina directa de  $0,96 \pm 0,86$  (mínimo de 0,2 y máximo de 0,4) y una bilirrubina indirecta de  $2,01 \pm 0,75$  de media (mínimo de 1,21 y máximo de 4,01). La GOT tiene una media de  $44,4 \pm 38,68$  (mínimo de 13,2 y máximo de 268,8), la GPT tiene una media de  $115,82 \pm 109,58$  (mínimo de 8,8 y máximo de 585,1), la GGT tiene una media de  $458,30 \pm 362,75$  (mínimo de 75 y máximo de 2208) y finalmente la fosfatasa alcalina tiene una media de  $233,81 \pm 191,29$  (mínimo de 50 y máximo de 1331).



**Tabla VII. Marcadores analíticos recogidos al alta**

	Media	Rango	Desviación estándar
<b>Plaquetas</b>	168.944,44	36.000-503.000	86,09
<b>INR</b>	1,02	0,81-1,45	0,12
<b>Bilirrubina total</b>	1,89	0,55-8,05	1,37
- <b>Directa</b>	0,96	0,2-0,4	0,86
- <b>Indirecta</b>	2,01	1,21-4,01	0,75
<b>GOT</b>	44,4	13,2-268,8	38,68
<b>GPT</b>	115,82	8,8-585,1	109,58
<b>GGT</b>	458,30	75-2208	362,75
<b>FA</b>	233,81	50-1331	191,29

Se ha realizado una comparación mediante la T de Student para muestras relacionadas entre la analítica realizada durante el rechazo y la analítica recogida al alta para comprobar si hay diferencias. En ellas vemos que tanto GOT, GGT y Bilirrubina total tienen una diferencia estadísticamente significativa ( $p \leq 0.05$ ). Por ello podemos decir que en estas tres variables hay diferencias significativas respecto a la analítica recogida durante el rechazo con la analítica recogida durante el alta. El resto de los datos se muestran en la tabla VIII.

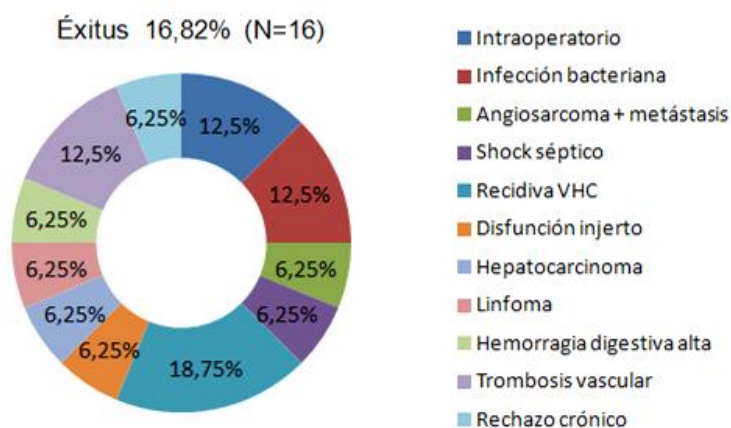
En el periodo estudiado hubo un total de 16 éxitos (16,82% del total) medido hasta el fin del seguimiento. Dentro de las causas de fallecimiento, vemos que un 12,5% son intraoperatorias, un 12,5% son infecciones bacterianas, un 6,25% es debida a angiosarcoma + metástasis, un 6,25% a shock séptico, un 18,75% a recidiva de VHC. Un 6,25 a disfunción del injerto, un 6,25% a hepatocarcinoma, un 6,25% a linfoma, un 6,25% a hemorragia digestiva alta, un 12,5% a trombosis vascular y finalmente un 6,25% a un rechazo crónico. De todas estas causas hubo 2 que se sucedieron durante el ingreso, siendo una trombosis vascular y una recidiva de VHC, y otras dos intraoperatorias, por lo que no llegaron al alta. Respecto a los 12 restantes, presentan una media de fallecimiento pasados los  $11,93 \pm 9,71$  meses (mínimo de 4,73 meses y máximo de 35,09 meses). Las causas más importantes de muerte fueron la recidiva por VHC, las trombosis vasculares y el hepatocarcinoma. El resumen de los éxitos se muestra en la tabla IX.

Tabla VIII. Comparación entre analítica al alta y durante el rechazo

	Media	Desviación estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior	
Par plaquetas al alta y en el rechazo	38181,82	81103,14	-16304,20	32667,83	0,149
Par INR al alta e INR en el rechazo	0,06	0,14	-0,16	0,03	0,171
Par GOT al alta y GOT al rechazo	-92,11	132,92	-181,41	-2,81	0,044
Par GPT al alta y GPT al rechazo	-97,15	166,32	-208,89	14,58	0,081
Par GGT al alta y GGT al rechazo	-239,73	346,73	-472,66	-6,79	0,045
Par FA al alta y FA al rechazo	-88,00	153,45	-191,09	15,09	0,086
Par Bilirrubina total alta y rechazo	-3,38	4,07	-6,11	-0,64	0,020
Par Bilirrubina directa alta y rechazo	-3,23	3,04	-7,01	0,54	0,076
Par Bilirrubina indirecta alta y rechazo	-1,62	2,33	-5,34	2,09	0,259

Tabla IX. Causas de éxitus (N = 16)

Causa éxitus	N	%
Intraoperatorio	2	12,5
Infección bacteriana	2	12,5
Angiosarcoma + metástasis	1	6,25
Shock séptico	1	6,25
Recidiva VHC	3	18,75
Disfunción del injerto	1	6,25
Hepatocarcinoma	1	6,25
Linfoma	1	6,25
Hemorragia digestiva alta	1	6,25
Trombosis vascular	2	12,5
Rechazo crónico	1	6,25



## 4. Discusión

Para la inclusión de los pacientes en lista de espera, actualmente se emplean la combinación de las escalas Child-Pugh y MELD, donde se tienen en cuenta una serie de valores analíticos de los pacientes incluyendo aquellos pacientes que tengan una esperanza de vida menor del 50% a los 2 años o tengan una mortalidad esperada superior al 10% al año<sup>6</sup>. La escala MELD apareció en el año 2000 con las esperanzas de sustituir la escala Child-Pugh<sup>7</sup>, pero la escala MELD también tiene sus limitaciones, siendo la principal de ellas la sobrevaloración de pacientes con enfermedad renal parenquimatosa. Por ello actualmente no se dispone de datos que permitan priorizar una sobre la otra y se recomienda el uso de ambos modelos<sup>8</sup>.

En el momento actual en todo el mundo la hepatitis C se ha convertido en la etiología más frecuente en pacientes trasplantados hepáticos, sin embargo en nuestro estudio encontramos que el alcohol todavía es la etiología más frecuente de enfermedad hepática seguida de la cirrosis por hepatitis C. Dentro de las indicaciones de trasplante más frecuentes, como en el resto de las series, la cirrosis en estadio Child B-C con un MELD comprendido entre 10 y 19 es la indicación más importante, seguida del hepatocarcinoma, que en nuestra serie es algo más frecuente que en los datos del Registro Español de Trasplante Hepático<sup>1</sup>.

Dentro del seguimiento de estos pacientes, cabe destacar que la insuficiencia renal sigue siendo una complicación bastante frecuente. La insuficiencia renal postrasplante es de origen multifactorial, donde influyen la presencia de insuficiencia renal preoperatoria, alteraciones hemodinámicas perioperatorias y la administración de inhibidores de la calcineurina, entre otros, concurriendo en general varios de estos factores en un mismo paciente<sup>9</sup>. El mecanismo de nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos está en relación con la liberación de endotelina-1 debido al tacrolimus<sup>10</sup>, la cual da lugar a una vasoconstricción tanto de la arteriola renal aferente como de la eferente, generando en consecuencia una disminución del filtrado glomerular de forma reversible inicialmente, pero que si persiste en el tiempo puede ser irreversible<sup>11</sup>. Otros estudios han demostrado que parte de la insuficiencia renal también es debida

a la velocidad y tipo de metabolismo hepático de los inhibidores de la calcineurina, que favorecen mayores o menores niveles plasmáticos medios del fármaco<sup>12</sup>. Según Clemente Ricote et al, la frecuencia de insuficiencia renal precoz aparece entre un 48 y un 94% de los casos<sup>13</sup>, donde se incluye el dato que nosotros hemos obtenido (70,7%), pero otros estudios más recientes ofrecen datos similares al nuestro en los que la insuficiencia renal precoz ronda entre el 20-50%<sup>11,14</sup>. En nuestro estudio se han encontrado diferencias significativas entre los niveles de tacrolimus al mes en los pacientes que han presentado insuficiencia renal durante el ingreso respecto a los que no la han tenido. La relación entre anticalcineurínicos e insuficiencia renal también es comentada en otros estudios<sup>12,15,16</sup>. Para reducir la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos, se ha demostrado que la combinación de los mismos, a niveles más bajos, con mofetil micofenolato ayuda a disminuir la toxicidad renal del tacrolimus<sup>17</sup> sin aumentar la tasa de rechazo agudo. La adición de everolimus al tratamiento con anticalcineurínico también la hemos empleado en un 8,1% para el mismo propósito, pero en menor proporción, ya que este fármaco acaba de ser aprobado para el trasplante hepático.

El rechazo agudo sigue siendo una complicación importante pero no tan frecuente (11,1%). En nuestro estudio hemos encontrado una diferencia significativa respecto a la GOT, GGT y bilirrubina total comparadas en la analítica medida en el rechazo agudo y la analítica medida en el alta del paciente. Ariza et al<sup>18</sup> comenta en su estudio que también encontró que los valores de GGT y bilirrubina total preoperatorias se relacionaban con un mayor riesgo de generar un rechazo agudo. Por lo general la incidencia de rechazo agudo es menor a la citada en otros estudios<sup>18,19</sup>, probablemente porque la nuestra es una serie bastante reciente y muchos de los datos publicados es de series antiguas, con otras pautas inmunosupresoras diferentes a las actuales. En cualquier caso, la menor tasa de rechazo agudo puede ser debida gracias a los nuevos fármacos inmunosupresores. Hay estudios que demuestran que los pacientes con algún episodio de rechazo agudo tienen una supervivencia similar a aquellos que no la han sufrido<sup>20</sup>.

Ya que el rechazo se puede sospechar mediante alteración de los marcadores analíticos, se puede solventar con aumento de la inmunosupresión, y si se

consiguen normalizar las transaminasas no se precisa biopsiar al paciente. Sin embargo, en algunos casos en los que la alteración analítica es más importante y no mejora rápidamente con un aumento de la inmunosupresión, se debe realizar una biopsia para su confirmación además de tratamiento con bolos de corticoides, que sigue siendo el tratamiento estándar.

La indicación por cirrosis debida a VHC ronda entre el 30-50% en Europa y Estados Unidos<sup>21,22</sup>, siendo una de las principales indicaciones junto al etilismo. Un 69% de nuestros pacientes mostraron recidiva de la infección por VHC durante su seguimiento. La hepatitis C recidiva en el 100% de los pacientes, y tal como se describen en algunos estudios, hasta un 100% de los infectados previamente por este virus recidivaban antes de los 5 años tras el trasplante<sup>22,23,24</sup>, e incluso un 30% de ellos desarrollaban una cirrosis hepática debido a ello<sup>21,22</sup>, de ahí la importancia de tratarla para mejorar la supervivencia asociada a la recidiva de la hepatitis C<sup>25</sup>. La media de aparición de la recidiva clínica y analítica en nuestro estudio es de  $8 \pm 7,05$  meses, dato que se puede corresponder a otros estudios que sugieren que ocurre más frecuentemente entre el primer mes y el año, con una media de 6 meses<sup>26</sup>.

El derrame pleural es la afectación pulmonar más frecuente, apareciendo entre un 32-77%<sup>14,27,28</sup> de las complicaciones respiratorias. El derrame pleural parece tener relación con valores altos en la escala de MELD previa al trasplante y su aparición se relaciona con la disrupción de ganglios linfáticos durante la operación junto a defectos del diafragmáticos, los cuales favorecerían el paso del líquido ascítico directamente al espacio pleural<sup>27</sup>. Además el derrame pleural suele ser derecho, lo que apoya a su origen en el daño durante la cirugía<sup>14</sup>.

Las complicaciones neurológicas aparecen alrededor de un 12-49% de los casos<sup>14,18,29</sup> incluyéndose nuestro dato dentro de este valor. En nuestro estudio la causa más frecuente de complicación neurológica es aquella debida a la toxicidad por ICN. Hay varios mecanismos propuestos para explicar la neurotoxicidad de los ICN, como es el aumento de fármaco libre en situaciones de hipocolesterolemia (el tacrolimus viaja unido a moléculas de LDL), con el consecuente daño tanto en la barrera hematoencefálica como en la sustancia

blanca; vasoespasmo de las arterias cerebrales gracias a la mayor producción de endotelina, alteraciones en la función de las mitocondrias, que pueden llevar incluso a muerte celular; o la aparición de edema subcortical, entre otros<sup>30</sup>. Podemos encontrar efectos neurotóxicos mayores como la leucoencefalopatía posterior reversible, distribuida en las regiones posteriores de la sustancia blanca cerebral, o efectos neurotóxicos menores, insomnio, parestesia, temblor, alteraciones del comportamiento o dolor de cabeza<sup>30,31</sup>. Los efectos neurotóxicos menores son más frecuentes que los mayores, apareciendo hasta en un 40% de los pacientes<sup>31</sup>. Respecto a estas complicaciones es importante recalcar que pueden ocurrir incluso a dosis terapéuticas y tener una aparición variable en diferentes pacientes con similares concentraciones sanguíneas del fármaco<sup>31</sup>. En nuestro estudio, un 21,1% tuvo que ser cambiado a ciclosporina como ICN para solucionar la toxicidad neurológica por tacrolimus.

Las infecciones siguen siendo un problema importante debido a su frecuencia, pero sobre todo a la mortalidad asociada en los pacientes trasplantados debido a su estado de inmunosupresión. En nuestro estudio hemos visto que afectan a un 33,7% del total de pacientes, pero hay estudios que comentan que hasta un 60-80% de los pacientes pueden desarrollar al menos una infección durante su primer año de trasplante<sup>32,33</sup>. Estas infecciones se desarrollan con más frecuencia dentro del primer mes, y son generalmente debidas a microorganismos nosocomiales, con una tendencia creciente a desarrollar resistencias frente a los antimicrobianos<sup>32,33,34</sup>. La bacteriemia es una de las infecciones a tener más en cuenta, se predice entre un 19-35% de los casos<sup>29,33,35</sup>. En nuestro estudio se ve en un 21,7% de los pacientes, todas ellas de origen bacteriano, predominando cocos gram positivos, como *S. aureus* o *S. epidermidis*, siendo *E. coli* el bacilo gram negativo más frecuente seguido de *P. aeruginosa*, datos que se solapan con otros estudios<sup>33-35</sup>. La neumonía aparece entre un 5-38% según algunos estudios<sup>27,29</sup>, aunque otros comentan valores entre el 30-43%<sup>14</sup>, siendo generalmente gram negativos como *P. aeruginosa*, *E. coli* o *Klebsiella spp.*<sup>27,33</sup>. Las infecciones urinarias son las más frecuentes en nuestro estudio (29,4%), generalmente debidas a gram negativos similares a los que comentan otras publicaciones<sup>33</sup>.

Dentro de las infecciones fúngicas, *Candida spp.* Y *Aspergillus spp.* causan, según algunos estudios, más del 80% de todas las infecciones fúngicas, apareciendo entre el 4-42% de los trasplantados hepáticos<sup>26,36</sup>. Las infecciones por hongos en el postoperatorio inmediato son poco frecuentes, pero cuando ocurren pueden ser graves<sup>37</sup>. En nuestro caso la mayor parte de *Candida spp.* encontrados fue en los cultivos de vigilancia como colonización. Dentro de las infecciones fúngicas encontramos además de una infección por *Candida*, una infección respiratoria por *Aspergillus spp.* y una infección urinaria secundaria a sondaje por *C. krusei*.

Nosotros hemos encontrado un caso de infección por citomegalovirus (CMV). El CMV es muy relevante en esta situación por su capacidad inmunomoduladora, la cual puede facilitar infecciones por bacterias, hongos y la relación con mayores episodios de rechazo. Este tipo de infecciones se ven sobre todo entre 1 y 6 meses tras el trasplante<sup>32</sup>, llegando a afectar entre el 50-60% de los receptores de hígado durante su evolución<sup>35</sup>. Además se ha visto que las infecciones por CMV pueden favorecer una recidiva grave de la hepatitis C<sup>38</sup>.

Otras complicaciones a tener en cuenta fueron la aparición de diabetes mellitus postrasplante y HTA, con 42,8% y 35,2% respectivamente. La prevalencia de diabetes postrasplante se estima entre 17-40% en algunos estudios<sup>39,40</sup>, llegando incluso hasta un 64%<sup>41</sup>. Además se ha relacionado un mayor riesgo de desarrollar una diabetes postrasplante en aquellos pacientes infectados por VHC<sup>24,39</sup>. La hipertensión arterial también es muy frecuente, apareciendo entre el 45-75% de los trasplantados<sup>42</sup>. Se ha visto que hay alguna relación en su incidencia con la administración de ICN, gracias a la mayor producción de endotelina-1 que favorecería la vasoconstricción arterial periférica<sup>30,41,42</sup>.

La importancia de valorar estas dos complicaciones radica en su relación con la aparición de síndrome metabólico postrasplante. El síndrome metabólico se caracteriza por la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y dislipemia, entre otras cosas. Actualmente existen estudios controvertidos que valoran la asociación de síndrome metabólico con pautas inmunosupresoras, pero no está del todo claro<sup>43</sup>. Ciertos estudios estiman su

prevalencia entre el 50-70% en los años posteriores<sup>39</sup>, aumentando el riesgo cardiovascular e insuficiencia renal de estos pacientes, y secundariamente la mortalidad asociada.

Respecto la mortalidad de nuestros datos representa el 16,8% medido hasta la recogida de datos, siendo la recidiva por VHC, la trombosis vascular y el hepatocarcinoma las más relevantes en nuestro caso. Como en otros estudios la hepatitis C fue uno de los factores que contribuyeron a la mortalidad de estos pacientes<sup>44</sup>. La aparición de nuevos fármacos antivirales de acción directa para el virus de la hepatitis C, eficaces y seguros, permitirá en el futuro probablemente controlar la mortalidad asociada a este factor.

## 5. Conclusiones

- La insuficiencia renal, diabetes mellitus, HTA o infecciones son complicaciones muy frecuentes en el postoperatorio precoz postrasplante hepático, siendo la insuficiencia renal la que aparece con mayor frecuencia (70,7%).
- Hay diferencias estadísticamente significativas en los niveles de tacrolimus al mes en aquellos pacientes que tuvieron insuficiencia renal durante el ingreso y los que no la tuvieron.
- La neurotoxicidad por inmunosupresión es la causa más importante de problemas neurológicos postrasplante, mientras que dentro de las complicaciones respiratorias el derrame pleural es el más frecuente.
- La infección urinaria fue la causa de infección más frecuente en nuestra serie, seguida de la bacteriemia.
- La tasa de rechazo agudo de nuestra serie es baja, tanto por sospecha clínica como biopsiado, y se resolvió en el 100% de los pacientes.
- Existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de GGT, GOT y bilirrubina total en el momento del rechazo comparado con los valores al alta de los pacientes, es decir, tras la resolución del cuadro.
- La recidiva del virus de la hepatitis C fue la causa de muerte más importante en nuestra serie.



## 6. Bibliografía

- 1- ONT.es [Internet]. España: ONT; 2014. [Fecha de actualización 01 de junio de 2015; citado el 21 de mayo de 2016]. Disponible en:  
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20trasplante%20hepatico%202014.pdf>
- 2- Orozco-Zepeda H. Editorial. Un poco de historia sobre el trasplante hepático. *Revista de Investigación Clínica* 2005; 57 (2): 124-128.
- 3- Bravata DM, Olkin I, et al. Health-Related Quality of Life After Liver Trasplantation: a Meta-Analysis. *Liver Trasplantation and Surgery*, Vol 5, No 4 (July), 1999: pp 318-331.
- 4- Sánchez Antolín G, Aráuzo D, Calabozo B, et al. Guía clínica de seguimiento integral del paciente trasplantado hepático. [Internet]. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Marzo de 2015. [Fecha de actualización marzo de 2015; citado el 21 de mayo de 2016] Disponible en: <https://www.sethepatico.org/docs/2015/SeguimientoIntegralCastillaLeon2015.pdf>
- 5- Parrilla, Pascual. Manual sobre Donación y Trasplante de órganos. Arán Ediciones, 2008. Páginas 630-636.
- 6- González-Pinto I, Miyar A, García C, et al. Criterios mínimos de trasplante hepático: Child, MELD, excepciones. 2007. Vol. 8, pag. 38-41.
- 7- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31:864-71.
- 8- Espa S., Hep T, Espa R, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. *Gastroenterología y Hepatología* 2008. 31:82-91.
- 9- Rimola A. Insuficiencia renal en el trasplante hepático. *Nefrología* 2002; 22 Supl 5:69-71.
- 10- Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: New insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7 (6): 384-9.
- 11- Serrano Aulló M, Parra Moncasi E, Lorente Pérez S, Inmunosupresión en el trasplante hepático: pautas renoprotectoras. *Gastroenterología y Hepatología* 2011. 34:422-427.
- 12- Thölking, Siats G, Fortmann L., Koch C, et al. Tacrolimus Concentration/Dose Ratio is Associated with Renal Function After Liver Transplantation. *Annals of Transplantation* 2016. 21:167-179.
- 13- Clemente Ricote G, Díaz Sánchez A. Complicaciones precoces tras el trasplante hepático. ¿Podemos llegar a predecirlas?. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2008. Vol. 100 Nº3:121-128.
- 14- Monge E, Fernández-Quero L, Navia J. Complicaciones médicas postoperatorias precoces del trasplante hepático ortotópico en adultos. *Revista española de Anestesiología y Reanimación* 2002; 49:529-540.
- 15- Cosner D, Zeng X, Zhang P. Proximal Tubular Injury in Medullary Rays Is an Early Sign of Acute Tacrolimus Nephrotoxicity. *Journal of Transplantation* 2015. 1-6.
- 16- Dasari BVM, Hodson J, Nassir A, Widmer J, et al. Variations in Practice to Therapeutic Monitoring of Tacrolimus following Primary Adult Liver Trasplantation. *International Journal of Organ Trasplantation Medicine* 2007; 120: 690-695

- 17- Mathis A, Egloff G, Ghin H. Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation, part one: Late sparing strategies. *World journal of transplantation* 2014. 4:57-80.
- 18- Rodríguez-Ariza A, Monrobel A, et al. Factores pronósticos de complicaciones postoperatorias en el trasplante hepático. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2008. Vol. 100. N.º 3, pp. 129-138.
- 19- Shindoh J, Akamatsu N, Tanaka T, Kaneko J, et al. Risk factors for acute liver allograft rejection and their influences on treatment outcomes of rescue therapy in living donor liver transplantation. *Clinical Trasplantation* 2015.
- 20- Herrero J, Pardo F, Quiroga J, et al. *Trasplante hepático* 2006. 29:93-104.
- 21- Mukherjee S. Natural History, Risk Factors and Management of Hepatitis C After Liver Transplantation. *Inflammation & Allergy – Drug Targets* 2012; Vol 11, Nº 2: 124-130.
- 22- Lucena JF, Herrero JI, *Trasplante hepático en pacientes con cirrosis por VHB y VHC*. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2004; 27: 91-101.
- 23- Boix-Giner F, Millan O, San Segundo D, et al. High frequency of central memory regulatory T cells allows detection of liver recipients at risk of early acute rejection within the first month after transplantation. *International immunology* 2015; 28: 55-64.
- 24- Oliver M, Ortiz C, Ortiz J. Challenging hepatitis C-infected liver transplant patients. *Hepatic medicine : evidence and research* 2016; 8:1-8.
- 25- García-Pajares F, Almohalla C, Lorenzo Pelayo S, et al. Early and extended therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012 Jul-Aug;44(6):1571-3
- 26- Singh N. Infections in solid-organ transplant recipients. *American Journal of Infection Control* 1997;25:409-17.
- 27- Feltracco P, Carollo C, Barbieri S, et al. Early respiratory complications after liver transplantation. *World journal of gastroenterology* 2013;19:9271-81.
- 28- Zeyneloğlu P. Respiratory Complications After Solid-Organ Transplantation. *Experimental and Clinical transplantation* 2015;13:115-125.
- 29- Sellar-Pérez G, Herrera-Gutiérrez M, Aragonés-Manzanares R, et al. Complicaciones postoperatorias en el trasplante hepático. Relación con la mortalidad. *Medicina Clínica* 2004;123:321-327.
- 30- Anghel D, Tanasescu R, Campeanu A, et al. Neurotoxicity of immunosuppressive therapies in organ transplantation. *Mædica – A Journal of Clinical Medicine* 2013;8:170-5.
- 31- Hesselink D, Bouamar R, Elens L, et al. The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation. *Clinical Pharmacokinetics* 2014; 53:123-139.
- 32- Santos O, Marín J, Muñoz O, et al. *Trasplante hepático en adultos: Estado del arte*. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2012;27:21-31.
- 33- Il Kim S. Bacterial infection after liver transplantation. *World journal of gastroenterology* 2014;20:6211-20.
- 34- Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World journal of gastroenterology* 2011;3:83-92.

- 35- Singh N, Paterson DL, Gayowsky T, et al. Predicting Bacteremia and Bacteriemic Mortality in Liver Trasplant Recipients. *Liver Trasplantation* 2000;6:54-61.
- 36- Montejo M. Infección invasora por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos en enfermos con trasplante de órgano sólido. *Revista Iberoamericana de Micología* 2002;19:9-12.
- 37- García-Pajares F, Sánchez-Antolín G, Almohalla Álvarez C, et al. Cutaneous mucormycosis infection by *Absidia* in two consecutive liver transplant patients. *Transplant Proc.* 2012 Jul-Aug;44(6):1562-4.
- 38- Caston JJ, Castells L, Varo E, et al. Impact of Cytomegalovirus Infection on Severe Hepatitis C Recurrence in Patients Undergoing Liver Transplantation. *Transplantation.* 2016 Mar;100(3):593-9.
- 39- Li Z, Sun F, Hu Z, et al. New-Onset Diabetes Mellitus in Liver Transplant Recipients With Hepatitis C: Analysis of the National Database. *Transplantation Proceedings* 2016;48:138-144.
- 40- Watt K, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver trasplantation: A review and guide to management. *Journal of Hepatology* 2010;53:199-206.
- 41- Zheng J, Wang W. Risk factors of metabolic syndrome after liver transplantation. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international* 2015;14:582-587.
- 42- Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver trasplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver International* 2010:948-957.
- 43- Cuervas-Mons V, Herrero JI, Gomez MA, et al. Impact of tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen vs. a conventional therapy with steroids on cardiovascular risk in liver transplant patients. *Clin Transplant.* 2015 Aug;29(8):667-77.
- 44- Song A, Sobesky R, Vinaixa C, et al. Predictive factors for survival and score application in liver retransplantation for hepatitis C recurrence. *World Journal of Gastroenterology.* 2016;22:4547-4558.