

Actualizaciones en el manejo general de pacientes postrasplante hepático y de sus complicaciones más frecuentes

Luis Antonio Díaz^{1*}, Alejandro Villalón^{1,2}, Gabriela Ochoa³, Sergio García⁴, Nicolás Severino^{5,6}, Gustavo Ayares¹, Francisco Idalsoaga¹, Martín Dib⁷, Eduardo Briceño⁷, Eduardo Viñuela⁷, Jorge Martínez⁷, Nicolás Jarufe⁷, Ricardo Rabagliati⁸, Luis Meneses⁹, Pablo Muñoz-Schuffenegger¹⁰, José Ignacio Vargas¹, Alberto Espino¹, María Magdalena Vera⁵, Carlos Benítez¹, Rodrigo Wolff¹, Blanca Norero^{1,11}, Francisco Barrera¹, Alejandro Soza¹, Marco Arrese¹, Juan Pablo Arab^{1,12*}.

Updates in General Management and Frequent Complications Following Adult Liver Transplant

RESUMEN

El trasplante hepático (TH) es una terapia costo-efectiva para el tratamiento de las enfermedades hepáticas avanzadas. Aunque el TH mejora significativamente la supervivencia a largo plazo, requiere de un control estricto de la inmunosupresión y de las potenciales complicaciones. Entre los fármacos inmunosupresores destacan los corticoides, inhibidores de calcineurina, micofenolato, inhibidores de mTOR y los anticuerpos anti CD-25. Estos fármacos actúan especialmente sobre los linfocitos T, agotándolos, desviando su tráfico o bloqueando sus vías de respuesta. Las principales complicaciones post TH pueden ser renales, infecciosas, inmunológicas, biliares, vasculares, metabólicas, cardiovasculares y neoplásicas, especialmente los primeros meses post trasplante. Las infecciones son frecuentes y pueden ser causadas por bacterias, virus y hongos. Se debe considerar la profilaxis contra virus Herpes Simple, virus Varicela zoster, Citomegalovirus, Pneumocystis jirovecii, Candida spp. y Aspergillus spp. según la presencia de factores de riesgo. Entre las complicaciones inmunológicas, el rechazo celular agudo es frecuente (30% de los TH), pero habitualmente responde al tratamiento inmunosupresor. Asimismo, el rechazo crónico se presenta en el 3-17% de los TH y solo la mitad responde al incremento de inmunosupresión. El control de las etiologías de base es fundamental, especialmente en enfermedades autoinmunes e infecciones por virus hepatitis B y C. Se deben promover cambios de estilo de vida en todos los pacientes y evitar el consumo de alcohol (especialmente en trastorno por consumo de alcohol). Debido al mayor riesgo de

¹Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile.

³Instituto de Cirugía, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

⁴Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁵Departamento de Medicina Intensiva, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁶Programa de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁷Departamento de Cirugía Digestiva, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁸Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁹Departamento de Radiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

¹⁰Departamento de Hematología - Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

¹¹Servicio de Gastroenterología, Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.

¹²División de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, Estados Unidos.

*Correspondencia: Luis Antonio Díaz Piga / ldiaz@uc.cl - Juan Pablo Arab Verdugo / jparab@uc.cl
Departamento de Gastroenterología
Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta #367. Santiago, Chile.

Financiamiento: Este artículo fue parcialmente apoyado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT 1241450 a MA, FONDECYT 1191183 to FB, FONDECYT 1191389 to AS), la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT, AFB170005, CARE Chile UC a JPA).

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 09 de enero de 2023.
Aceptado: 30 de agosto de 2024.

cáncer, se debe vigilar activamente la aparición de neoplasias, así como de osteoporosis y otros trastornos metabólicos, en particular diabetes y enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Enfermedad Hepática en Estado Terminal; Donadores Vivos; Infecciones; Terapia de Inmunosupresión; Trasplante de Hígado.

ABSTRACT

Liver transplantation (LT) is a cost-effective therapy for advanced liver disease. Although LT significantly improves long-term survival, it requires strict control of immunosuppressants and their potential complications. Several available immunosuppressive drugs include glucocorticoids, calcineurin inhibitors, mycophenolate, mTOR inhibitors, and anti-CD25 antibodies. These drugs act particularly in T lymphocytes, depleting them, deviating their traffic, or blocking their response pathways. The main complications after LT include renal failure and infectious, immunological, biliary, vascular adverse events, metabolic, cardiovascular, and neoplastic diseases, especially during the first months. Bacteria, viruses, and fungi can cause infections in these patients. Prophylaxis against Herpes simplex virus, Varicella zoster virus, Cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii*, *Candida spp.*, and *Aspergillus spp.* should be considered according to the presence of risk factors. Among immunological complications, acute cellular rejection is common (30% of LT) but usually responds to immunosuppressive escalation. Also, chronic rejection appears in 3-17% of LT, but only half of the recipients respond to increased immunosuppressants. Appropriate treatment of the underlying etiology is essential, especially in autoimmune diseases, hepatitis B and C virus infection. Lifestyle changes must be encouraged in all patients, and alcohol consumption avoided (especially in alcohol use disorder). Due to the increased risk of cancer, neoplasms must be actively monitored, as well as osteoporosis and other metabolic disorders such as diabetes and cardiovascular disease.

Keywords: End Stage Liver Disease; Immunosuppression Therapy; Infections; Liver Transplantation; Living Donors.

Las enfermedades hepáticas generan una gran carga de morbilidad y mortalidad en el mundo^{1,2}. De hecho, constituyen la segunda causa de años de vida laboral perdidos en América³. El trasplante hepático (TH) es una terapia costo-efectiva en cirrosis avanzada y otras patologías hepáticas avanzadas^{4,5} y se puede resumir en tres tiempos quirúrgicos realizados en forma secuencial: hepatectomía del donante, cirugía de banco y

cirugía del receptor (Figura 1)^{6,7}. Múltiples avances en la técnica quirúrgica, terapias de soporte, inmunosupresores y la prevención de infecciones han permitido que el TH sea una terapia con una muy buena supervivencia a largo plazo^{8,9,10,11}. Sin embargo, existen múltiples complicaciones, entre las que destacan las renales, infecciosas, biliares, vasculares, metabólicas, cardiovasculares, neoplásicas e inmunológicas, que amenazan la

calidad de vida y supervivencia post TH¹². Debido a los desafíos que supone el TH para los equipos de salud, esta revisión ha sido diseñada para entregar directrices en el manejo de la inmunosupresión post trasplante, otorgar actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento de las principales complicaciones post TH, y así contribuir a una mejor supervivencia de los pacientes post TH.

Estrategias de inmunosupresión convencional post trasplante

El eje central en el trasplante de órganos es lograr la supresión del rechazo del aloinjerto utilizando drogas inmunosupresoras (DIS) (Figura 2). El blanco principal de estas es el linfocito y la

inmunosupresión se puede lograr agotándolos, desviando su tráfico o bloqueando sus vías de respuesta¹³. Para esto, se utilizan distintas DIS que inducen una aceptación del injerto desde el momento mismo de la implantación (fase de inducción) y otras que logran suprimir la respuesta de rechazo en el largo plazo (fase de mantención). Las DIS tienen tres efectos principales: terapéutico (evitar el rechazo), desarrollo de complicaciones asociadas a inmunosupresión (infecciones, enfermedades metabólicas, cardiovasculares o neoplasias) y toxicidad no inmunitaria para otros órganos (Tabla 1). Aunque existen distintos protocolos y fármacos según cada centro, nos referiremos a las DIS más comúnmente utilizadas¹⁴.

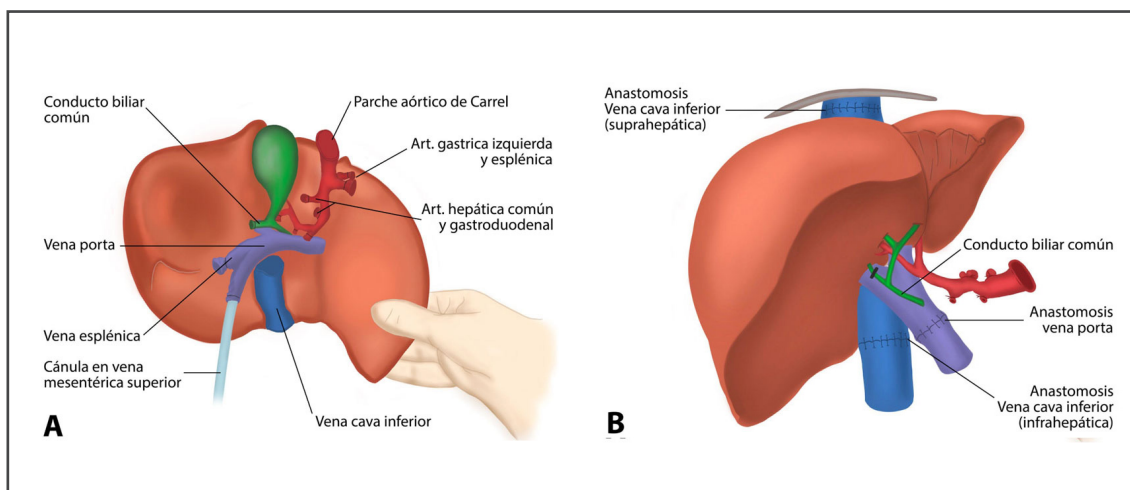


Figura 1: Aspectos básicos de la técnica quirúrgica del trasplante. Una vez obtenido el injerto, se debe preservar para su transporte y preparación previo al implante (Figura 1a). Aunque esta etapa se ha realizado clásicamente con preservación en frío. Posteriormente la cirugía de banco consiste en preparar las estructuras vasculares del injerto para su posterior implante. En general, se realiza en forma simultánea con la hepatectomía del receptor, que culmina con la sección de las venas porta y supra/hepáticas o la misma cava inferior (VCI), para la extracción del hígado enfermo preservando o no la VCI del receptor (el tiempo anhepático se inicia con la sección de la vena porta). El implante se inicia con la primera anastomosis que corresponde al drenaje venoso de la VCI del injerto que puede realizarse con técnica clásica (reemplazo de cava) o con técnica de piggyback clásica o modificada (que conservan la VCI del receptor y anastomosan la vena cava del donante a las supra-hepáticas o VCI del receptor, respectivamente). Este hito marca el fin de la isquemia fría del injerto (período comprendido entre el inicio de la infusión de la solución fría de preservación en el donante y el inicio de la anastomosis de la VCI en el receptor). La segunda anastomosis es de la vena porta, tras lo cual se puede reestablecer el flujo venoso hacia el nuevo hígado. En la figura 1b se observa un injerto tras la implantación (técnica clásica con reemplazo de cava). El tipo de injerto va a depender del tipo de donante (procuramiento hepático en donante fallecido y hepatectomía parcial en donante vivo). Luego se realiza la anastomosis de la arteria hepática que permite reestablecer el flujo arterial y finalmente una vez lograda la estabilidad del receptor y control de la hemostasia se realiza la anastomosis biliar. Dependiendo de la congruencia anatómica del injerto-receptor, esta puede ser ducto-ducto o una derivación biliodigestiva, lo que finaliza la implantación.

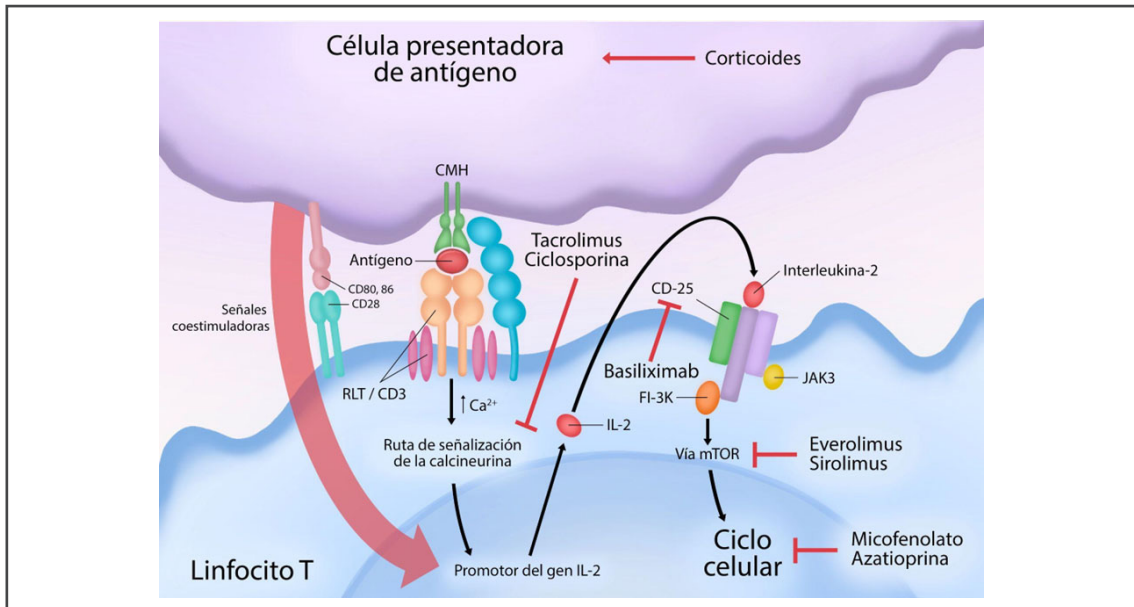


Figura 2: Fisiopatología de la respuesta inmune en el trasplante de órganos sólidos: El trasplante hepático estimula una fuerte respuesta autoinmune en el huésped siendo precipitada por el reconocimiento de los aloantígenos. Las células dendríticas y las células presentadoras de antígeno inicialmente del donante y luego del receptor viajan a los órganos linfoides secundarios regionales mediante los cuales activan los linfocitos T del huésped a través de la interacción HLA con el receptor de linfocitos T (RLT). Esto inicia los cambios intracelulares que conducen a la activación de los linfocitos T. Además, el reconocimiento del antígeno se acompaña de la interacción de CD80 y CD86 en la superficie de las APC con el receptor coestimulador de superficie CD28 en las células T (señales coestimuladoras) siendo esta señal necesaria para lograr la activación completa de estas células, activando distintas vías intracelulares (incluyendo calcio-calcineurina) que determinan la expresión de interleukina 2 (IL-2) y otras citocinas proinflamatorias que estimulan la proliferación de linfocitos T. Esto conduce a la diferenciación y producción de linfocitos T y B efectores que emergen de los órganos linfoides y se filtran en el aloinjerto hepático montando una respuesta inflamatoria que genera daño tisular.

Fase de inducción

Corticoides: Se consideran el pilar para la inducción de la inmunosupresión¹⁵. Son drogas con receptores ubicuos con diversos efectos sobre el sistema inmune tales como inhibir la presentación de antígenos (células dendríticas), expresión de genes promotores de citoquinas en los linfocitos (IL-2, IL-3, IL-6, TNF-alfa e INF-gamma), movilizar linfocitos T al tejido linfático y disminuir la migración de los mismos al injerto¹⁶. Poseen múltiples efectos adversos, entre ellos cutáneos, metabólicos (hiperglicemia y diabetes esteroidal), óseos (disminución de la densidad mineral ósea) y aumento en el riesgo de infecciones (Tabla 1)¹⁷. Uno de los esquemas sugeridos es comenzar con metilprednisolona 10 mg/kg endovenosa (EV)

durante el pabellón, y posteriormente se hace un descenso gradual (Tabla 2).

Anticuerpos: El más utilizado es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la subunidad alfa del receptor de IL-2 (CD-25) llamado basiliximab. Está indicado en trasplantes de bajo a mediano riesgo inmunológico y permite diferir el inicio de anti-calcineurínicos, especialmente en presencia de insuficiencia renal, shock durante la cirugía, sangrado masivo, síndrome hepatorenal previo y eventualmente en receptores de donante vivo^{18,19}. Se administra en dosis de 20 mg EV los días 0 y 4 post trasplante, y su efecto se prolonga hasta 2 semanas²⁰. Otro anticuerpo policlonal es la timoglobulina, pero se reserva para casos excepcionales con muy alto riesgo inmunológico.

Tabla 1. Principales efectos adversos de drogas inmunosupresoras utilizadas habitualmente en el manejo postrasplante hepático.

Familia	Fármacos	Toxicidad
Corticosteroides	Metilprednisolona y prednisona	<ul style="list-style-type: none"> - Endocrino & Metabólica: hiperglucemia y/o descompensación de diabetes mellitus, dislipidemia, retardo en el crecimiento, supresión del eje suprarrenal, facie cushingoide. - Renal: retención hidrosalina, hipertensión arterial. - Musculoesquelética: osteoporosis, fracturas por compresión vertebral, necrosis avascular femoral, miopatía. - Cutánea: acné, alteración en la cicatrización de heridas. - Otras: úlceras, alteraciones del ánimo, psicosis, cataratas, glaucoma, infecciones bacterianas y fúngicas.
Inhibidores de la calcineurina	Tacrolimus y Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiovascular: hipertensión arterial, edema periférico. - Renal: insuficiencia renal, hiperkalemia, hipomagnesemia. - Neurológica: temblores, cefalea, convulsiones, síndrome de encefalopatía reversible posterior. - Metabólica: hiperglucemia/diabetes mellitus. - Gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea, constipación. - Cutánea: hirsutismo e hiperplasia gingival (predominantemente ciclosporina). - Hematológico: anemia, trombocitopenia, leucocitosis (predominantemente tacrolimus) - Otras: infecciones bacterianas y fúngicas.
Antimetabolitos	Micofenolato	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiovascular: edema, hipertensión arterial. - Endocrino & metabólico: hipercolesterolemia, hiperglucemia. - Hematológica: anemia, leucopenia, trombocitopenia. - Gastrointestinal: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, disminución del apetito. - Neurológico: astenia, temblores, cefalea, insomnio. - Otras: infecciones bacterianas, fúngicas y virales.
Inhibidores mTOR	Everolimus	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiovascular: hipertensión, edema periférico. - Hematológica: anemia, leucopenia, trombocitopenia. - Metabólica: hiperglucemia/diabetes mellitus, dislipidemia. - Gastrointestinal: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea. - Neurológico: astenia, temblores, cefalea, insomnio. - Cutánea: dehiscencia de heridas, hernia incisional, linfocele, seroma. - Pulmonar: enfermedad pulmonar intersticial.
Inhibidores receptor IL-2	Basiliximab	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiovascular: hipertensión, edema periférico. - Hematológica: anemia, trombosis. - Gastrointestinal: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, constipación. - Neurológico: astenia, temblores, cefalea, insomnio. - Otros: Fiebre, acné.

Fase de mantención

Corticoides: Se descende dosis progresivamente y se suspenden entre los 3-4 meses post TH (en casos seleccionados a 6 meses post TH), excepto en pacientes con cuya etiología de base es hepatitis autoinmune (HAI), donde se mantiene habitualmente una dosis de 5 mg al día (Tabla 2)¹⁵. Por otro lado, los pacientes con diabetes descompensada se podrían beneficiar de un descenso más rápido.

Inhibidores de calcineurina (ICN): Son los principales inmunosupresores utilizados en el TH¹⁵. Existen dos drogas fundamentales: la ciclosporina y el tacrolimus. Aunque se unen a ligandos citosólicos distintos (ciclofilina y FK-binding proteins [FK-BP], respectivamente), ambas tienen como vía final común la calcineurina (Figura 2). Desde su incorporación al arsenal terapéutico inmunosupresor, la sobrevida post TH mejoró ostensiblemente²¹.

- a. **Ciclosporina:** Alcanza una concentración máxima entre 1-3 horas posterior a su administración, por lo que se recomienda evaluar niveles plasmáticos 2 horas post administración (llamados niveles en tiempo C2)²². Su absorción mejora con los alimentos y se metaboliza en intestino (50%) e hígado (citocromo CYP450). Tiene varias interacciones farmacológicas, siendo de especial importancia el uso concomitante de diltiazem, inhibidores de la proteasa y antifúngicos azólicos como el fluconazol, que aumentan sus niveles (disminuyen la actividad del citocromo), y el uso de metoclopramida o el jugo de pomelo, que aumentan su absorción²³. Su dosis de inicio es 5-10 mg/kg al día (fraccionado en dos dosis).
- b. **Tacrolimus:** Es un macrólido aislado del *Streptomyces tsukubaensis*, 100 veces más potente que ciclosporina a iguales concentraciones. Se evalúa mediante la medición de niveles plasmáticos previo a la administración de la dosis (nivel pre-dosis). Actualmente es el tratamiento de primera línea y se inicia con una dosis máxima de 0,05 mg/kg/día (fraccionado en dos dosis) vía oral²⁴. En caso de imposibilidad de deglutir el medicamento, se puede administrar sublingual con una dosis aproximadamente

un 40% menor de la habitual por vía oral (abrir la cápsula, vaciar su contenido sobre el piso de la boca y mantenerlo 20 minutos sin tragar)²⁵. Los alimentos, especialmente los grasos, reducen la velocidad y el grado de absorción. Actualmente es considerado el fármaco de elección por sobre ciclosporina por su mayor potencia, menor riesgo de rechazo, mortalidad al año, y mejor perfil de seguridad cardiovascular^{15,26}. Cabe destacar que presenta interacciones farmacológicas muy similares a Ciclosporina. Además, fármacos como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y rifampicina pueden disminuir de forma importante sus concentraciones plasmáticas por inducción del metabolismo hepático vía citocromo CYP450.

Inhibidores del mTOR: Son drogas que afectan a mTOR (mammalian target of rapamycin), una kinasa clave en el proceso de división y proliferación celular²⁷. Se unen a su ligando citoplasmático (FK-BP) y luego a mTOR, inhibiendo la proliferación en la fase G1-S del ciclo celular²⁸ (Figura 2). A pesar de usar el mismo ligando que el tacrolimus, se pueden usar de forma concomitante, ya que no compiten con él dada la abundancia de FK-BP²⁹. Las drogas más usadas son everolimus y sirolimus, cuyos niveles plasmáticos deben controlarse pre-dosis. Entre los efectos adversos más importantes están los problemas de la cicatrización con aparición de hernias incisionales, contraindicando su uso en el primer mes postrasplante^{30,31}. Aunque estudios iniciales indicaron un potencial riesgo de trombosis arterial con el uso de sirolimus, en estudios posteriores este evento adverso no fue superior al del grupo control³².

Micofenolato mofetilo (MMF): Prodroga del ácido micofenólico (AMF), responsable de inhibir la inosina monofosfato deshidrogenasa, enzima crítica en la síntesis de purinas³³. Este mecanismo de síntesis es casi exclusivo de los linfocitos y tiene un fuerte poder antiproliferativo³⁴. Se puede utilizar hasta 3 gramos al día de forma fraccionada (cada 8-12 horas) durante los primeros meses post trasplante y no requiere medición de niveles³⁵. Los alimentos no afectan a

Tabla 2. Esquema general de manejo de drogas inmunosupresoras postrasplante hepático. Las dosis y niveles terapéuticos son sólo referenciales, ya que el tratamiento debe ser ajustado de acuerdo a los riesgos de infección, rechazo, y contraindicaciones individuales para el uso de algunos fármacos.

Fase inducción		Dosis diaria (miligramos)					
Fármacos		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
Corticoides (metilprednisolona)		200	160	120	80	40	20+
Basiliximab		20	–	–	20	–	–
Fase mantención		Dosis diaria (miligramos)					
Fármacos		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Meses 4-12	>12 meses
Corticoides (prednisona)*		20	15	10	5	–	–
Micofenolato (MMF)		1500-2000	1500-2000	1000-1500	500-1000	–	–
		Niveles plasmáticos objetivo (ng/mL)					
Fármacos		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Meses 4-12	>12 meses
Tacrolimus (monoterapia)	Nivel pre dosis	8-10	7-8	7-8	7-8	4-6	4-6
Tacrolimus (biterapia con MMF)	Nivel pre dosis	5-7	5-7	5-7	5-7	4-6	3-5
Ciclosporina (monoterapia)	Nivel C2**	800-1000	800-1000	800-1000	800-1000	600-800	600-800
Ciclosporina (biterapia con MMF)	Nivel C2**	600-800	600-800	600-800	600-800	500-600	500-600
Everolimus***	Nivel pre dosis	–	7-8	7-8	7-8	5-6	5-6

+Si ya cuenta con ingesta por vía oral se puede cambiar por prednisona 20 mg. *En pacientes con hepatitis autoinmune se sugiere mantener prednisona en dosis de 5 mg permanentemente. **Nivel C2 corresponde al nivel plasmático tomado dos horas posterior a la administración de Ciclosporina. ***No se usa de rutina los primeros meses post trasplante por las complicaciones en la cicatrización.

la biodisponibilidad del MMF. Además, fármacos como la colestiramina y ciclosporina pueden interferir con la circulación enterohepática del metabolito glucorónido, disminuyendo los niveles sanguíneos de AMF. Por el contrario, tacrolimus puede aumentar las concentraciones de AMF en un 20% al inhibir la actividad de la uridina difosfato-glucuronil transferasa.

En la tabla 2 se resume esquemáticamente un protocolo de manejo de las DIS según cada fase y las metas de niveles plasmáticos. Los rangos variarán según la etiología de base, el riesgo de infecciones, la presencia y gravedad de rechazo celular, y el tipo de terapia inmunosupresora (monoterapia o biterapia). El objetivo final es lograr la monoterapia farmacológica basada en ICN y minimizar el riesgo de efectos adversos.

Prevención de las infecciones oportunistas

El uso de DIS incrementa el riesgo de infecciones oportunistas, por lo que se requiere realizar prevención activa durante el periodo de máxima inmunosupresión (Tabla 3). Por ende, los pacientes positivos para inmunoglobulina G virus Herpes simple 1-2 y virus Varicela zoster requieren profilaxis con aciclovir hasta los 6 meses. En el caso del Citomegalovirus (CMV) se utiliza una estrategia de profilaxis según el riesgo. La combinación donante positivo/receptor positivo es la más frecuente y requiere seguimiento con carga viral de CMV durante los primeros 3-6 meses, donde un valor >1.000 UI/mL es indicación de tratamiento precoz³⁶. Son de alto riesgo los pacientes donantes positivo/receptor negativo y habitualmente requieren profilaxis con ganciclovir o valganciclovir.

En cuanto a la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii*, el Sulfametoxazol/trimetoprim 800/160 mg trisemanal o dapsona (en alérgicos a sulfas) debe mantenerse hasta el año postrasplante. Por otro lado, la profilaxis de *Candida* spp. requiere el uso de fluconazol por 4 semanas en pacientes de alto riesgo, incluyendo presencia de insuficiencia renal (creatinina preoperatoria >2.0 mg/dL) o con dos o más de los siguientes factores: Politransfusión (definido habitualmente como >30 unidades de glóbulos rojos o plaquetas peri-operatorias), >5

días en UCI postrasplante, anastomosis biliodigestiva, trombosis de arteria hepática, infección por CMV, rechazo grave o colonización por *Candida* spp. en los primeros 3 días postrasplante³⁷. La infección por *Aspergillus* spp. es infrecuente, pero en casos de riesgo elevado como falla hepática aguda, necesidad de terapia de reemplazo renal, re-trasplante, re-operación y en caso de uso de corticoides por 2 semanas previo a trasplante es adecuado el uso de anidulafungina con fines profilácticos^{38,39}. Es importante ajustar las dosis de profilaxis según función renal. Finalmente, las infecciones bacterianas suelen aparecer durante la estadía hospitalaria o asociadas a complicaciones biliares, y presentan frecuentemente multiresistencia antibiótica⁴⁰.

Rechazo celular agudo y crónico

El rechazo celular agudo (RCA) es una de las complicaciones inmunológicas más importantes y alcanza una frecuencia cercana al 30%, especialmente durante el primer mes post TH⁴¹. El RCA es producido porque los linfocitos T del receptor reconocen aloantígenos del donante, lo que desencadena una respuesta citopática contra el injerto⁴². Habitualmente se sospecha por elevación de aminotransferasas y fosfatasa alcalinas, que puede ir en algunos casos acompañada de hiperbilirrubinemia. Sin embargo, su confirmación se debe realizar con biopsia hepática⁴³. Los principales diagnósticos diferenciales son infecciones (virales, bacterianas, fúngicas), daño por isquemia reperusión, alteraciones vasculares, estenosis biliar, o recurrencia de enfermedad de base⁴⁴. La mayoría de los casos leves responden al aumento de las DIS de base, pero en casos más graves pueden requerir DIS en altas dosis.

Por otro lado, el rechazo crónico (RC) se presenta entre el 3 al 17% de los TH, es de difícil manejo y se asocia frecuentemente a la pérdida del injerto⁴². Su fisiopatología es multifactorial e incluye la oclusión vascular, anticuerpos y toxicidad celular, lo que genera daño progresivo del parénquima, daño vascular y ductopenia⁴². El RC se presenta con colestasia progresiva y también requiere confirmación por biopsia⁴³. El tratamiento del RC se basa en el aumento de la

Tabla 3. Esquema general de profilaxis infecciosas en pacientes postrasplante hepático en Red de Salud UC-Christus.

Patógenos	Fármacos	Meses post trasplante hepático												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Candida spp.*	Fluconazol	X												
Virus Herpes simple Virus Varicela zoster	Aciclovir	X	X	X	X	X	X							
Pneumocystis jirovecii Toxoplasma gondii	Sulfametoxazol/ trimetoprim	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Citomegalovirus	Ganciclovir o valganciclovir	Mantener hasta lograr carga viral indetectable												

*Cambiar por anidulafungina si existe riesgo elevado de aspergilosis.

inmunosupresión, ya que agregar inhibidores de mTOR logra revertir casi la mitad de los casos de RC^{45,46}. Sin embargo, se debe considerar re-trasplante en aquellos casos que no respondan a esta terapia y presenten disfunción progresiva del injerto. Se han identificado múltiples factores de riesgo para el RCA y RC, incluyendo la etiología de base, infección por CMV, bajos niveles de DIS, mala adherencia a terapia, receptores jóvenes, donantes de mayor edad, prueba cruzada linfocitaria (cross-match) positiva, etnia, donante hombre en receptora mujer, mayor tiempo de isquemia fría y el injerto de donante vivo^{47,48,49}.

Enfermedad renal crónica

Aproximadamente un 22% de los pacientes desarrollará enfermedad renal crónica (ERC) a 5 años post trasplante, siendo una variable asociada a una menor supervivencia⁵⁰. El riesgo de ERC es significativamente mayor en pacientes con insuficiencia renal aguda pre TH, adultos mayores, mujeres, diabetes, hipertensión arterial y uso de ICN⁵¹. Estrategias como el uso combinado de DIS (ICN con everolimus o MMF) han demostrado

ser efectivas para prevenir el desarrollo de ERC a largo plazo⁵².

Prevención de la recurrencia de enfermedades de base

Enfermedades hepáticas autoinmunes

Un tercio de los pacientes con HAI tendrán una recurrencia de su enfermedad post TH. Aunque no existen criterios diagnósticos validados, la sospecharemos en pacientes con diagnóstico de HAI previo, elevación de las aminotransferasas e inmunoglobulina G, anticuerpos antinucleares (ANA) y anti músculo liso (ASMA) positivos, y hallazgos histológicos compatibles (en ausencia de otras patologías como RCA)⁵³. El manejo de la HAI recurrente consiste principalmente en el aumento de la inmunosupresión utilizando asociación de fármacos en mantención. La colangitis biliar primaria (CBP) recurre en el 36% de los casos a 10 años y se manifiesta con colestasia crónica lentamente progresiva⁵⁴. Dado que los niveles de anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) e inmunoglobulina M persisten elevados post trasplante, es necesario hacer una biopsia para

confirmar el diagnóstico. El ácido ursodeoxicólico en dosis de 10-15 mg/kg/día post TH ha demostrado ser efectivo en disminuir el riesgo de recurrencia, pérdida del injerto y mortalidad en receptores con CBP⁵⁵. Finalmente, la colangitis esclerosante primaria (CEP) recurre en el 14% de los pacientes, se asocia a pérdida del injerto en el 50% de los casos, y lamentablemente no cuenta con tratamientos profilácticos efectivos⁵⁶. Dado el aumento del riesgo de complicaciones de vía biliar en pacientes con CEP, se sugiere realizar anastomosis biliar con derivación biliodigestiva en estos pacientes.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

El CHC tiene un riesgo de recurrencia de 15-20%, a pesar del uso de criterios restrictivos para el enlistamiento⁵⁷. Los principales factores están relacionados con el tumor (tamaño, grado de diferenciación e invasión vascular), niveles de alfafetoproteína (AFP), tiempo en lista de espera, entre otros⁵⁷. Se recomienda la vigilancia con tomografía computada y niveles de AFP cada 3-6 meses durante 2-3 años según el riesgo individual⁵⁷. Además, se debe realizar cintigrafía ósea ante la evidencia de recurrencia en los estudios de imágenes abdominales de vigilancia. Son factores de mal pronóstico la recurrencia tumoral antes de 1 año post TH, niveles de AFP ≥ 100 ng/mL y tumores no susceptibles de terapia curativa⁵⁸. En pacientes de alto riesgo, se aconseja considerar el uso de inhibidores mTOR en el esquema de inmunosupresión dado que, en estudios preliminares, podría mejorar la recurrencia de CHC y sobrevida libre de enfermedad⁵⁹.

Virus hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC)

Los tratamientos post TH han logrado disminuir drásticamente la reinfección por VHB y VHC. En el caso de los pacientes con infección crónica por VHB, se recomienda el uso de análogos de nucleós(t)idos (entecavir, tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamida), el cual debe ir acompañado de inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) según la presencia de otros factores de riesgo (hepatitis fulminante por virus hepatitis B, carga viral basal positiva o desconocida, coinfección con el virus

de la inmunodeficiencia humana o hepatitis D)⁶⁰. Existe además experiencia local sobre el uso de dosis "a demanda" de gammaglobulina anti-VHB en pacientes trasplantados por cirrosis secundaria a infección por VHB⁶¹. En aquellos infectados con VHC al momento del TH, el uso posterior de agentes antivirales directos ha demostrado una respuesta viral sostenida del 96%⁶².

Otras complicaciones

Aspectos nutricionales y estilo de vida

Es importante tener hábitos de higiene al manipular alimentos para prevenir infecciones. Las frutas y verduras se deben lavar cuidadosamente, eliminando cáscaras o las hojas más externas. No se deben consumir carnes, huevos crudos o parcialmente cocidos, ni lácteos no pasteurizados⁶³. También se debe evitar el pomelo y la granada, ya que interfieren con los niveles de ICN. En casos donde las condiciones de higiene no son óptimas, se debe recomendar la ingesta exclusiva de alimentos cocidos, especialmente los primeros meses post TH. Se debe desaconsejar la ingesta de alcohol en todos los pacientes. Asimismo, el riesgo de recaída en pacientes con trastorno por consumo de alcohol alcanza 22% a 4 años, por lo que es muy importante el manejo multidisciplinario y farmacológico para favorecer la abstinencia⁶⁴.

La osteoporosis afecta a más del 30% de los pacientes⁶⁵. La mayor pérdida ósea se produce los primeros 4 meses y el mayor riesgo de fractura se alcanza a los 12 meses post TH. Existen múltiples factores de riesgo que condicionan el desarrollo de osteopenia y osteoporosis en esta población, incluyendo la malnutrición, el sedentarismo, déficit de vitamina D, enfermedades colestásicas y fármacos como corticoides, tacrolimus y ciclosporina⁶⁶. Se recomienda promover la actividad física, dieta balanceada, mantener el peso corporal normal y suspender el tabaquismo. Se debe suplementar vitamina D a quienes tengan factores de riesgo (800 UI al día) y buscar activamente su déficit. Para el diagnóstico de osteoporosis, es recomendable realizar una densitometría ósea de ambas caderas y columna lumbar a los 6 meses post TH, con posteriores controles cada 1 año en

osteopenia y cada 2-3 años con densidad ósea normal. Aquellos pacientes con osteoporosis deben recibir bifosfonatos y reducir la inmunosupresión (especialmente corticoides) al mínimo necesario⁶⁷.

Estenosis de las vías biliares post trasplante

Las estenosis de vías biliares aparecen en un 5-15% de los TH donante cadáver y un 28-32% de los TH donante vivo⁶⁸. Las estenosis más frecuentes se producen de forma focal a nivel de la anastomosis de la vía biliar, pero pueden presentarse en forma más difusa en otros sitios, asociado a fenómenos isquémicos o infecciosos, lo cual varía en su pronóstico y manejo. El método diagnóstico más apropiado es la colangiopancreatografía por resonancia magnética⁶⁹. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) constituye el tratamiento de primera línea y consiste en la dilatación secuencial e instalación sucesiva de prótesis de vía biliar plásticas cada 3-4 meses (habitualmente durante 1 año), hasta lograr un drenaje adecuado⁷⁰. En aquellos casos con fracaso a la CPRE, se puede considerar resolución quirúrgica (con eventual derivación biliodigestiva), o drenaje biliar transhepático percutáneo (especialmente quienes ya tienen derivación biliodigestiva)⁷⁰.

Neoplasias postrasplantes

Los receptores de TH tienen un mayor riesgo de cáncer⁷¹. Los principales factores de riesgo para cáncer incluyen mayor edad, hombres, caucásicos, hábito tabáquico, trasplante multivisceral, antecedente de cáncer previo y el diagnóstico de CEP o enfermedad hepática por alcohol^{71,72}. El riesgo de cáncer aumenta según las dosis acumuladas de DIS, por lo que se debe evitar inmunosuprimir excesivamente. Se recomienda realizar tamizaje de cáncer según edad y evitar la exposición a carcinógenos como el sol, tabaco y el virus del papiloma humano. Asimismo, deben acudir a control dermatológico anual para tamizaje de cáncer de piel (especialmente cáncer no melanoma)⁷³. En Chile se evidenció que un 10% de los receptores de trasplante hepático presentaron lesiones neoplásicas cutáneas en el seguimiento⁷⁴. Finalmente, los pacientes con

CEP deben realizarse tamizaje con colonoscopia independientemente de su edad.

Conclusiones

El TH es una terapia efectiva para el manejo de enfermedades hepáticas avanzadas. Sin embargo, requiere de un estricto control de las DIS y cambios profundos en el estilo de vida. Algunas complicaciones post TH se relacionan con la técnica quirúrgica y las DIS, mientras que otras son asociadas a la etiología de base. La prevención y adecuado manejo de las complicaciones impactan profundamente en la calidad de vida y supervivencia al largo plazo.

Abreviaciones: Alfetoproteína (AFP); Anticuerpos anti-mitocondriales (AMA); Ácido micofenólico (AMF); Anticuerpos antinucleares (ANA); Anticuerpos anti-músculo liso (ASMA); Carcinoma hepatocelular (CHC); Colangitis biliar primaria (CBP); Colangitis esclerosante primaria (CEP); Citomegalovirus (CMV); Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE); Drogas inmunosupresoras (DIS); Endovenosa (EV); Enfermedad renal crónica (ERC); FK-binding proteins (FK-BP); Hepatitis autoinmune (HAI); Inhibidores de calcineurina (ICN); Micofenolato mofetil (MMF); Rechazo crónico (RC); Rechazo celular agudo (RCA); Trasplante hepático (TH); Vena cava inferior (VCI); Virus hepatitis B (VHB); Virus hepatitis C (VHC).

Referencias

1. *GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2024; 403: 2133-2161.*
2. *Díaz LA, Ayares C, Arnold J, Idalsoaga F, Corsi O, Arrese M, et al. Liver Diseases in Latin America: Current Status, Unmet Needs, and Opportunities for Improvement. Curr. Treat. Options Gastroenterol. 2022; 1-18.*
3. *Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, Carrieri P, Dusheiko G, Bugianesi E, et al. The EASL-Lancet Liver Commission: Protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. Lancet. 2022; 399: 61-116.*
4. *Luicy MR, Furuya KN, Foley DP. Liver Transplantation.*

- N. Engl. J. Med.* 2023; 389: 1888-1900.
5. Hepp J, Zapata R, Buckel E, Martínez J, Uribe M, Díaz JC, et al. Trasplante hepático en Chile: Aspectos generales, indicaciones y contraindicaciones (Documento de consenso). *Rev Med Chil.* 2008; 136. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000600017&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 6. Martínez C. J. Implantación con técnica de Piggy - Back y anastomosis cavaûcavo latero-lateral en trasplante hepático ortotópico: experiencia inicial en un centro universitario. *Rev Chil Cir.* 2004; 317-331.
 7. Marsh JW, Wallis Marsh J, Lopez-Solis RC, Hughes CB. Techniques of liver replacement [Internet]. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 2-Volume Set.* 2017; 1847-1869.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-323-34062-5.00119-9>
 8. Aguirre-Villarreal D, Servin-Rojas M, Sánchez-Cedillo A, Chávez-Villa M, Hernandez-Alejandro R, Arab JP, et al. Liver transplantation in Latin America: Reality and challenges. *Lancet Reg Health Am.* 2023; 28: 100633.
 9. Díaz LA, Norero B, Lara B, Robles C, Elgueta S, Humeres R, et al. Prioritization for liver transplantation using the MELD score in Chile: Inequities generated by MELD exceptions: A collaboration between the Chilean Liver Transplant Programs, the Public Health Institute and the National Transplant Coordinator. *Ann. Hepatol.* 2019; 18: 325-330.
 10. Wolff R, Díaz LA, Norero B, Urzúa Á, Mezzano G, Humeres R, et al. Analysis of the organ allocation system for liver transplantation in Chile. *Rev Med Chil.* 2020; 148: 1541-1549.
 11. Díaz LA, López M, Sin P, Wolff R, González G, Muñoz MP, et al. Current situation of pediatric liver transplantation in Chile. Inequities associated with the MELD/ PELD prioritization system. *Rev Med Chil.* 2020; 148: 1261-1270.
 12. Craig EV, Heller MT. Complications of liver transplant. *Abdom Radiol (NY).* 2021; 46: 43-67.
 13. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2715-2729.
 14. Guerra JF, Quezada JL, Cancino A, Arrese M, Wolff R, Benítez C, et al. Liver transplantation: Development, learning curve and results after the first 300 cases. *Rev. Med. Chil.* 2019; 147: 955-964.
 15. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J. Hepatol.* 2015; 7: 1355-1368.
 16. Ramamoorthy S, Cidrowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2016; 42: 15-31, vii.
 17. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. [Updated 2023 Jul 3]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.* Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>
 18. Hashim M, Alsebaey A, Ragab A, Soliman HE, Waked I. Efficacy and safety of basiliximab as initial immunosuppression in liver transplantation: A single center study. *Ann. Hepatol.* 2020; 19: 541-545.
 19. Cederborg A, Norén Á, Barten T, Lindkvist B, Bennet W, Herlenius G, et al. Renal function after liver transplantation: Real-world experience with basiliximab induction and delayed reduced-dose tacrolimus. *Dig. Liver Dis.* 2021; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2021.12.006>
 20. Turner AP, Knechtle SJ. Induction immunosuppression in liver transplantation: A review. *Transpl. Int.* 2013; 26: 673-683.
 21. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, Gordon RD, Esquivel CO, Tzakis AG, et al. Experience in 1,000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: A survival report. *Transplant. Proc.* 1988; 20: 498-504.
 22. Levy G, Grazi GL, Sanjuan F, Wu Y, Mühlbacher F, Samuel D, et al. 12-month follow-up analysis of a multicenter, randomized, prospective trial in de novo liver transplant recipients (LIS2T) comparing cyclosporine microemulsion (C2 monitoring) and tacrolimus. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1464-1472.
 23. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 30: 141-179.
 24. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A, UK and Republic of Ireland Liver Transplant Study Group. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 1119-1125.
 25. Solari S, Cancino A, Wolff R, Norero B, Vargas JI, Barrera F, et al. Sublingual tacrolimus administration provides similar drug exposure to per-oral route employing lower doses in liver transplantation: A pilot study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 45: 1225-1231.
 26. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: A meta-analysis. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 1578-1585.
 27. Kawahara T, Asthana S, Kneteman NM. m-TOR inhibitors: What role in liver transplantation? *J. Hepatol.* 2011; 55: 1441-1451.
 28. Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science.* 1991; 253 :905-909.
 29. Yee M-L, Tan H-H. Use of everolimus in liver transplantation. *World J. Hepatol.* 2017; 9: 990-1000.
 30. Montalti R, Mimmo A, Rompianesi G, Serra V, Cautero N, Ballarin R, et al. Early use of mammalian target of rapamycin inhibitors is an independent risk factor for incisional hernia development after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012; 18: 188-194.
 31. Wadei HM, Keaveny AP. Timing of Everolimus Conversion After Liver Transplantation: Ever Early and Never Late. *Liver Transpl.* 2020; 26: 1395-1397.
 32. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008; 14: 633-638.
 33. Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, Hale M. Pharma-

- cokinetics and Bioavailability of Mycophenolate Mofetil in Healthy Subjects after Single-Dose Oral and Intravenous Administration [Internet]. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1996; 36: 315-324. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/j.1552-4604.1996.tb04207.x>
34. Carr SF, Papp E, Wu JC, Natsumeda Y. Characterization of human type I and type II IMP dehydrogenases. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 27286-27290.
 35. Knight SR, Morris PJ. Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. *Transplantation*. 2008; 85: 1675-1685.
 36. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013; 96: 333-360.
 37. Pappas PG, Silveira FP, AST Infectious Diseases Community of Practice. *Candida* in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9(Suppl 4): S173-S179.
 38. Giannella M, Bartoletti M, Morelli M, Cristini F, Tedeschi S, Campoli C, et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients: one size does not fit all. *Transpl. Infect. Dis.* 2016; 18: 538-544.
 39. Winston DJ, Limaye AP, Pelletier S, Safdar N, Morris MI, Meneses K, et al. Randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 2758-2764.
 40. Patel G, Huprikar S. Infectious complications after orthotopic liver transplantation. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 33: 111-124.
 41. Rodríguez-Perálvarez M, Rico-Juri JM, Tsochatzis E, Burra P, De la Mata M, Lerut J. Biopsy-proven acute cellular rejection as an efficacy endpoint of randomized trials in liver transplantation: A systematic review and critical appraisal. *Transpl. Int.* 2016; 29: 961-973.
 42. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2017; 7: 358-366.
 43. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SC, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am. J. Transplant.* 2016; 16: 2816-2835.
 44. Henson JB, Muir AJ. Evaluation of an Abnormal Liver Panel After Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2023; 27: 103-115.
 45. Nishida S, Pinna A, Verzaro R, Levi D, Kato T, Khan F, et al. Sirolimus (rapamycin)-based rescue treatment following chronic rejection after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 1495.
 46. Neff GW, Montalbano M, Slapak-Green G, Berney T, Bejarano PA, Joshi A, et al. A retrospective review of sirolimus (Rapamune) therapy in orthotopic liver transplant recipients diagnosed with chronic rejection. *Liver Transpl.* 2003; 9: 477-483.
 47. Candinas D, Gunson BK, Nightingale P, Hubscher S, McMaster P, Neuberger JM. Sex mismatch as a risk factor for chronic rejection of liver allografts. *Lancet.* 1995; 346: 1117-1121.
 48. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: Incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. 1998; 28: 638-645.
 49. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Keneko J, Matsui Y, Hasegawa K, et al. Late-onset acute rejection after living donor liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 6674-6677.
 50. Sharma P, Welch K, Eikstadt R, Marrero JA, Fontana RJ, Lok AS. Renal outcomes after liver transplantation in the model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl.* 2009; 15: 1142-1148.
 51. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N. Engl J Med.* 2003; 349: 931-940.
 52. Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, et al. Long-term follow-up of five yr shows superior renal function with everolimus plus early calcineurin inhibitor withdrawal in the PROTECT randomized liver transplantation study. *Clin Transplant.* 2016; 30: 741-748.
 53. Beal EW, Black SM, Michaels A. Autoimmune Hepatitis in the Liver Transplant Graft. *Clin Liver Dis.* 2017; 21: 381-401.
 54. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, Roccarina D, Thorburn D, Trivedi P, et al. Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. *Gastroenterology*. 2019; 156: 96-107.e1.
 55. Corpechot C, Chazouillères O, Belnou P, Montano-Loza AJ, Mason A, Ebadi M, et al. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2020; 73: 559-565.
 56. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, Allison M, Athale A, Creamer F, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol.* 2015; 63: 1139-1146.
 57. Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation. *World J Hepatol.* 2019; 11: 261-272.
 58. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, Laurence JM, Davidson D, Rafael E, et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22: 2286-2294.
 59. Schnitzbauer AA, Filmann N, Adam R, Bachellier P, Bechstein WO, Becker T, et al. mTOR Inhibition Is Most Beneficial After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Active Tumors *Ann Surg.* 2020; 272: 855-862.
 60. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis

- B* guidance. *Hepatology*. 2018; 67: 1560-1599.
61. Poniachik J, Pizarro C, Contreras J, Silva J, Hurtado C, Venegas M, et al. Hepatitis B virus immunoglobulin on demand to prevent infection recurrence among liver allograft recipients. Report of three cases. *Rev Med Chil*. 2012; 140: 78-83.
 62. Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown RS Jr, Hassan MA, et al. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: Results from the HCV-TARGET study. *Hepatology*. 2017; 66: 1090-1101.
 63. Obayashi PAC. Food safety for the solid organ transplant patient: preventing foodborne illness while on chronic immunosuppressive drugs. *Nutr Clin Pract*. 2012; 27: 758-766.
 64. Arab JP, Izzy M, Leggio L, Bataller R, Shah VH. Management of alcohol use disorder in patients with cirrhosis in the setting of liver transplantation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2022; 19: 45-59.
 65. Guañabens N, Parés A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011; 35: 438-445.
 66. Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003; 9: 321-330.
 67. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013; 19: 3-26.
 68. Ryu CH, Lee SK. Biliary strictures after liver transplantation. *Gut Liver*. 2011; 5: 133-142.
 69. Villa NA, Harrison ME. Management of Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 11: 316-328.
 70. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: Causes and consequences. *Liver Transpl*. 2006; 12: 726-735.
 71. Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl*. 2012; 18: 1277-1289.
 72. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2009; 137: 2010-2017.
 73. Rizvi SMH, Aagnes B, Holdaas H, Gude E, Boberg KM, Bjørtuft Ø, et al. Long-term Change in the Risk of Skin Cancer After Organ Transplantation: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 2017; 153: 1270-1277.
 74. Daza F, Poniachik J, Zemelman V, Ibarra J, Espinoza M, Castillo J, et al. Skin manifestations in adults with a liver allograft. *Rev Med Chil*. 2015; 143: 584-588.