



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES DEL HÍGADO II Y PÁNCREAS

Trasplante hepático-Actualidades

G. E. Castro-Narro

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" Departamento de Gastroenterología

Recibido el 2 de junio de 2014; aceptado el 17 de junio de 2014

Hígado graso y trasplante hepático (THO)

¿Es el hígado graso una indicación apropiada de THO? El hígado graso no alcohólico (HGNA) va desde la esteatosis (infiltración grasa hepática) hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), infiltración grasa con inflamación y fibrosis. El THO en EHNA está indicado en cirrosis hepática (CH) con complicaciones. El THO ha aumentado con el tiempo en EHNA. ¿Es una indicación apropiada? Las tasas de supervivencia Post-THO de pacientes con EHNA, a 1 año (88%), 3 (82%) y 5 años (77%) son buenas. Igual o superior que otras indicaciones de THO.² La EHNA es una enfermedad que ocurre después del THO asociada a factores metabólicos, por lo que se evaluó la incidencia de esteatosis, EHNA y tasa de progresión a fibrosis después del THO por biopsia hepática (BxH) en comparación con THO por enfermedad hepática por alcohol (EHA) con inmunosupresión similar. Se incluyeron pacientes post-THO (2001-2006) con HGNA y EHA pareados con BxH por protocolo (1, 2 a 3 y 4 a 5 años). THO por EHNA (77), EHA (108). Los THO por EHNA tuvieron mayor edad (59.4/54.8 años; $p = 0.0006$), menor proporción de hombres (50.6%/77.8%; $p \leq 0.001$). Al año más de 50% de todos los pacientes tuvieron recurrencia de esteatosis. En el tiempo post-THO (1, 3 y 5 años) en EHNA/EHA la tasa de recurrencia de esteatosis fue respectivamente (0.49 vs 0.4 / año; $p=0.42$) y la de EHNA (1.71 vs 1.88/ año; $p=0.88$). En la fibrosis al año hubo diferencias significativas (0.43 vs. 1/ año; $p = 0.0045$) en receptores con EHA y fue más rápida al año que a los 4-5 años (0.8 vs. 0.04). La disminución en la

progresión a fibrosis a los 4-5 años fue mayor en EHNA que en EHA (0.04 vs. 0.33/año; $p = 0.015$). EHNA recurre posterior al THO con tasa de progresión a fibrosis baja en comparación con EHA a pesar de que los hallazgos de esteatosis EHNA son frecuentes³.

¿Los enfermos con HGNA son apropiados candidatos para THO? Ellos cuentan con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV) tales como resistencia a la insulina, diabetes mellitus (DM), hipertensión, dislipidemia, sobrepeso/obesidad y mayor prevalencia de enfermedad renal crónica. También el HGNA se asocia con enfermedades emergentes y factores de riesgo de ECV no tradicionales, como niveles séricos mayores de ácido úrico y menores de 25-hidroxivitamina D3 y adiponectina⁴. Debido a estos factores de riesgo se investigó la prevalencia y gravedad de la enfermedad arterial coronaria (EAC) en la evaluación pre-trasplante en receptores con virus de hepatitis C (VHC) y EHNA mediante una angiografía coronaria. En total VHC ($n = 40$), EHNA ($n = 24$). La EAC se definió como obstrucción > 50% en las arterias coronarias proximales. La gravedad se definió con el sistema de Reardon modificado: < 50% diámetro intraluminal, 1 punto; 50-74%, 2 puntos; 75-99%, 3 puntos; 100%, 4 puntos. Los puntos se sumaron por cada lesión. Se encontró una alta prevalencia de EAC ($\geq 50\%$ de obstrucción) en EHNA vs. VHC (13 [54.2%] vs. 9 [22.5%], $p = 0.01$). La gravedad de Reardon en el grupo de EHNA vs. VHC (6.04 ± 8.55 vs. 2.85 ± 6.72 , $p = 0.03$), la enfermedad multivascular EHNA vs. VHC (41.7% vs. 17.5%, $p = 0.03$). Por lo que se concluyó que la prevalencia y gravedad de EAC fueron

mayores en EHNA vs. VHC⁵. En otro estudio se revisó la asociación entre EHNA, ECV temprana y mortalidad post-THO en 6,932 adultos en su primer THO por EHNA (2/2002-12/2012). Se definió mortalidad temprana (30 días post-THO) a causa de embolismo pulmonar arterial, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto. Como resultados, los enfermos con EHNA fueron mayores (57.4/52.9 años), mujeres (43.3%/30.9%), obesos (índice de masa corporal [IMC] \geq 30 kg/m², 51.8%/30.5%) y DM (46.2%/21.1%) vs. no EHNA ($p < 0.001$). Sin diferencia significativa de mortalidad a largo plazo ($p = 0.714$), las causas de mortalidad temprana fueron más en EHNA (3.4/2.6%, $p = 0.03$). De 235 muertes tempranas en EHNA, 107 (40.5%) fueron por ECV. En el análisis multivariado ajustado por edad, género, DM e IMC, EHNA se asoció con mayor riesgo de mortalidad temprana (OR = 1.26, IC 95% 1.01-1.58)⁶.

Trasplante hepático y VHC

Los *baby boomers* (BB) son los nacidos entre 1945 y 1965 (27% de la población en EUA y 75% con infección por VHC). Esta cohorte continúa avanzando a CH, complicaciones y THO. En esta cohorte se estudiaron de manera retrospectiva en la base de datos de UNOS los adultos receptores de THO de 1995-2012 y sus desenlaces. Se parearon los BB y los no BB y la etiología de la enfermedad hepática (VHC vs. no VHC). Se ajustaron por modelo multivariado de Cox edad, género, raza, año de THO, IMC, VHC, carcinoma hepatocelular (CHC), ascitis, encefalopatía, MELD, cardiopatía, DM y supervivencia post-THO. Los resultados fueron mayor proporción de hombres como receptores de THO en BB vs. no BB (69.3% vs. 57.3%, $p < 0.001$), VHC+ (56.4% vs. 29.7%, $p < 0.001$), CHC (13.3% vs. 9.5%, $p < 0.001$) y DM (14.0% vs. 9.7%, $p < 0.001$), todos respectivamente BB vs. no BB. La lista de espera (LE) de THO en esta población incrementó significativamente de 47.4% ($n = 3,227$) a 77.0% (8,476). Los THO aumentaron de 48.9% ($n = 1,667$) en 1995 a 78.1% ($n = 4,475$) en 2012, y la etiología primaria del THO fue VHC+. La supervivencia fue mejor en los BB vs. no BB (HR 0.87, IC 95% 0.81-0.93, $p < 0.001$)⁷. La recurrencia del VHC post-THO es universal e inmediata si el receptor es ARN+ y la progresión puede ser acelerada a cirrosis. El tratamiento antiviral pre-THO previene la recurrencia, el tratamiento con INF pegilado (PEG) y ribavirina (RBV) es poco tolerado y poco efectivo. Los nuevos tratamientos tienen mejores resultados y menos eventos adversos. En este estudio se incluyeron pacientes con CH por VHC, compensada, cualquier genotipo (GT) en LE con CHC dentro de criterios de Milán se indicó sofosbuvir (SOF) 400 mg/d y RBV 1000-1200 mg/d antes del THO por 48 semanas. Se midió la respuesta virológica sostenida (RVS) (ARN HCV < 25 UI/mL) 12 semanas post-THO. Se incluyeron 61 pacientes (24 GT 1a, 21 GT 1b, 8 GT 2, 7 GT 3 y 1 GT 4) (media de 59 años, 80% masculinos, 10% negros, 20% hispanos, 75% tratados previamente, ARN HCV de 6.14 log₁₀ UI/mL basal [4.06-7.23 log₁₀ UI/mL]). Hasta ahora 40 pacientes con THO. De estos, 37 < 25 UI/mL y 3 > 25 UI/mL. De los 3 con ARN HCV > 25 UI/mL (1 no respondedor, 2 recaídas después de 24 semanas de tratamiento). Uno de los 37 se excluyó por recibir un órgano VHC+. De los 36 que han recibido tratamiento pre-THO por 17.7 (3.3 a 33.7) semanas, 26 pacientes han alcanzado 12 semanas post-THO, de estos

26 pacientes 7 (27%) recurrencia, 1 (4%) muerte por falla primaria del injerto y 18 (69%) se evitó la recurrencia del VHC. La recurrencia no se asoció al tiempo de tratamiento previo al THO, ni GT. Los eventos adversos reportados fueron fatiga, anemia y rash. Dos pacientes suspendieron el tratamiento por neumonitis e insuficiencia renal aguda ninguno atribuido al tratamiento, por lo que este tratamiento es seguro y efectivo en pacientes con CH compensada⁸. Tratamiento post-THO VHC los pacientes THO por VHC con recurrencia grave incluyendo hepatitis colestásica fibrosante deben recibir tratamiento antiviral. En este estudio se indicó el inhibidor de polimerasa SOF 400 mg aprobado como uso compasivo con RBV, con o sin PEG con todos los genotipos por 48 semanas. Hasta ese momento 45 pacientes en semana 4 de tratamiento (36 SOF + RBV, 9 SOF + RBV + PEG), de estos 28 de 36 (78%) ARN indetectable; 32 de 45 (71%) mejoraron clínica y bioquímicamente. Pendientes resultados finales del estudio activo⁹.

Hepatitis autoinmune y THO La falla hepática aguda (FHA) por hepatitis autoinmune (HAI) tiene un curso variable y en ocasiones requiere THO. El objetivo de este estudio fue identificar las variables que predicen supervivencia libre de THO (SLT) a 21 días de presentación y el papel que tienen los esteroides. Se incluyeron pacientes (1998-2013) con diagnóstico de HAI con anticuerpos y biopsia. Se definió daño hepático agudo (DHA) INR ≥ 2 sin encefalopatía y FHA INR ≥ 1.5 con encefalopatía. El modelo de Lille se utilizó para predecir respuesta a corticosteroides (CS). Presentaron FHA 116 (70%) de 165, la mitad con DHA (24/49) progresaron a FHA. Solo 45 recibieron CS, 35.6% DHA y 64.1% FHA, de los que no recibieron CS 92.5% tuvieron FAH ($p < 0.001$). THO a los 21 días en 45.5% sin diferencias con o sin CS. Las plaquetas y MELD se usaron para construir un modelo con AUROC de 0.845 como SLT. De Lille a los 7 días no fue predictor de SLT¹⁰.

Trasplante hepático dominó (THD) y polineuropatía amiloidótica familiar (PAF)

El objetivo de este trabajo fue estudiar la evolución de los pacientes que reciben injertos PAF. Estudio de casos 33 PAF y controles 66 THO cadavérico, pareado por edad ± 5 años, fecha de trasplante y presencia de VHC. Los pacientes PAF recibieron injertos más jóvenes (12.3 ± 37.94 vs. 50.4 ± 17.51 , $p < 0.000$), menos esteatosis ($2.81 \pm 9.49\%$ vs. $23.08 \pm 29.04\%$, $p < 0.000$), menos infecciones postrasplante ($p = 0.02$) y tendencia a menor mortalidad postoperatoria ($p = 0.15$), sin diferencias en la supervivencia a 5 y 10 años ($p = 0.74$). El subgrupo de pacientes con VHC (23 vs. 46 controles) tuvo tendencia a desarrollar menos cirrosis ($p = 0.07$) e incremento en la RVS al tratamiento (45.5% vs. 17.6%, $p = 0.02$) sin diferencias en la supervivencia en ninguno de los subgrupos. Cuatro de los pacientes que recibieron injerto PAF (12%) desarrollaron polineuropatía sintomática atribuible a PAF de novo¹¹.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Charlton MR. Is fatty liver disease an appropriate indication for liver transplantation? (4205). AASLD state-of-the-art lecture presentado en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. S403.
2. Yalamanchili K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2010;16:431-39.
3. Sourianarayanan A, Arikapudi S, McCullough MC, et al. NASH recurrence and rate of fibrosis progression following liver transplantation. AASLD Research Forum (3590) presentado en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 482.
4. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:517-24.
5. Satapathy SK, Flowers AC, Vanatta JM, et al. Recipients with NASH have higher prevalence and more severe coronary artery disease compared to HCV-infected patients. *Journal of Hepatology* 2014;60:S383. Sesión de carteles presentado en: EASL; 2014 abril 9-13; Londres, Reino Unido P926.
6. VanWagner LB, Lapin B, Lloyd-Jones D, et al. Early cardiovascular disease mortality after liver transplantation—is nonalcoholic steatohepatitis (NASH) to blame? AASLD Research Forum (S205) Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6, Chicago, IL. 925.
7. Wong RJ, Cheung RC, Ahmed A, et al. Liver transplantation among the baby boomer generation in the united states: an analysis of the United Network for Organ Sharing Registry. AASL Sesión de carteles (7005) Liver Trasplantation. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. CA. Sa 1026.
8. Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Pretransplant sofosbuvir and ribavirin to prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation. Plenary Session, Presidential Plenary presentada en: The liver meeting; 2013 november 1-5; Washington, DC. 213.
9. Forns X, Fontana RJ, Moonka D, et al. Initial evaluation of the sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent HCV following liver transplantation. Sesión de carteles presentada en: The liver meeting; 2013 november 1-5; Washington, DC. 1084.
10. Ganger D, Stravitz R, Rajender Reddy K, et al. The Predictors of Transplant Free Survival in Fulminant Autoimmune Acute Liver Failure: The Acute Liver Failure Study Group Experience. Sesión de carteles (7005) presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. CA. Sa 1010.
11. Baliellas C, Castellote J, Lladó L, et al. Posttransplant evolution of patients receiving liver grafts from donors with familial amyloidosis polyneuropathy (Domino Liver Transplantation). A case-control study. *Journal of Hepatology* 2014;60:S378. Sesión de carteles presentada en: EASL; 2014 abril 9-13; Londres, Reino Unido.