



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO III

Trasplante hepático

G. E. Castro-Narro

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México

Recibido el 12 de junio de 2018; aceptado el 15 de junio de 2018

Trasplante y virus de la hepatitis C

Actitudes del paciente hacia el uso de órganos de donantes positivos para hepatitis C en la era de la terapia antiviral de acción directa. Los agentes antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) han mejorado el panorama del trasplante. Los órganos infectados con VHC se usan en pacientes con y sin VHC. Se sabe poco sobre las actitudes del paciente a la recepción de un órgano VHC+. Se encuestaron pacientes adultos > 18 años en lista de espera (LE) para trasplante de órganos. Se preguntó sobre el conocimiento de VHC, disposición y preocupaciones de aceptar un órgano VHC+, las actitudes hacia otros donantes y la confianza del paciente en el médico medida por la escala de confianza interpersonal de la Universidad Wake Forest. Se incluyeron 50 pacientes con edad de 54 años (32-77), 86% en espera de un trasplante de riñón. El tiempo de espera en la LE fue de 59.7 meses (1-203). La mayoría de los pacientes tenía conocimiento previo del VHC (90%), pero sólo 60% sabía que era curable. El 46% estaba dispuesto, 30% no estaba seguro y 24% no estaba dispuesto a recibir un órgano VHC+. No hubo diferencias en la disposición para aceptar un órgano VHC+ con respecto a edad, raza, género, nivel educativo, seguro, confianza en el médico y tener conocimiento de la cura del VHC. Los pacientes

que no estaban dispuestos o no estaban seguros de aceptar un órgano VHC+ se agruparon y compararon con aquellos que estaban dispuestos. Disminuir el tiempo de espera en la LE a 6 meses incrementó 7.5% la disposición a aceptar. Las inquietudes fueron similares en pacientes que deseaban recibir un órgano VHC+ y los que no. Pacientes de ambos grupos no se sentían cómodos con los donantes de usuarios de drogas inyectables (74% de los dispuestos, 70% no dispuestos). La disponibilidad de VHC+ aumenta los donantes y disminuye el tiempo de espera y la mortalidad. Estos datos resaltan la necesidad de más educación del paciente para uso de estos órganos.¹

Eficacia de costos del trasplante de los donantes positivos para VHC en los receptores de trasplante renal negativos para VHC en la era de la terapia antiviral de acción directa. El tratamiento con AAD para el VHC permite un tratamiento seguro y eficaz después del trasplante renal (TR). Cada año se descartan órganos de donante VHC+ (D+) por falta de receptores VHC+. Se ha demostrado que trasplantar los órganos D+ VHC a VHC- (R-) reduce la LE y el tiempo de diálisis; después tratar el VHC con AAD proporciona respuesta virológica sostenida (RVS). Se desconoce la rentabilidad de esta estrategia.

Se analizaron costos y efectividad en 5 años: TR D+/R- en comparación con la diálisis continua y espera de un donante

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, Ciudad de México, México. C. P. 14000, Departamento de Gastroenterología. Teléfono: 55733418 móvil 5554053670. Correo electrónico: gracastron@hotmail.com (G. E. Castro-Narro)

del VHC (D-/R-). Los receptores TR fueron todos negativos para VHC (R-). La efectividad se midió según los años de vida esperados (YOL) con datos extraídos del Informe Anual 2016 del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos (USRDS). Los costos, medidos en dólares estadounidenses, incluyeron los gastos directos de TR y la atención inmediata después del TR, inmunosupresores, diálisis y costos de medicamentos mientras se espera el TR, y el tratamiento del VHC con 12 semanas de AAD para pacientes D+/R-. Los costos indirectos e intangibles no fueron modelados. Los datos de gasto fueron costos de Medicare por persona por año de USRDS 2016, mientras que el costo medio nacional de adquisición de medicamentos de Medicaid se utilizó para estimar costos de AAD. Se estudiaron dos resultados: muerte o vida. Los pacientes en diálisis que esperaban un trasplante de riñón se examinaron al final de los años 2, 3 y 4 durante 5 años. Aceptar un órgano VHC+ y luego tratar el VHC (D+/R-) resultó en YOL esperados de 4.6 con un costo total de 154k USD en comparación con YOL esperado de 3.6 con un costo total de 257k USD para D-/R-. La estrategia D+/R- se mantuvo dominante después del análisis de sensibilidad unidireccional, incluido el ajuste de la probabilidad de supervivencia RT, RVS DAA (90-95%), tiempo de espera en diálisis en D+/R- (0-12 meses), costo del tratamiento DAA (37,538-73,618 USD). Utilizar riñones VHCD+ en receptores VHC- y luego tratarlos con AAD es menos costoso y más efectivo con aumento de los años de vida esperados en comparación con D/R tradicional. D+/R- proporciona más órganos, reduce el tiempo de diálisis y aumenta el número de trasplantes.²

Resultados clínicos de la infección oculta por la hepatitis C en una población postrasplante de hígado. Once por ciento de los pacientes con RVS a AAD continúa con características clínicas e histológicas de hepatitis viral, con ARN VHC indetectable en suero. El VHC puede persistir en el hígado y las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) después de RVS, definida como infección oculta por VHC (IOC). Se estudiaron pacientes trasplantados de hígado con alteraciones en PFH después de lograr la RVS y se les realizó biopsia hepática y se tomaron CMSP seguido de extracción de ARN y luego, para RT-qPCR de un paso con sonda TaqMan para detección y cuantificación del ARN del VHC, se extrajo ADN para la genotipificación de IL-28B a partir de tejido hepático y CMSP. También se evaluaron otros virus: VHB, VHE, VHS, EBV, CMV y Parvoviridae con ARN y ADN. Doce pacientes trasplantados se incluyeron con RVS después del tratamiento AAD. Seis con IOC, cuatro clínica: uno con PFH anormales que requirieron intervención, uno con falla del injerto que requirió retransplante, uno con nefropatía IgA por infección por VHC y uno con elevación crónica de PFH. Seis pacientes sin IOC sin evento clínico, a excepción de uno con anomalías intermitentes en PFH que respondían al ajuste de inmunosupresión. Se encontró una prevalencia alta de IOC en pacientes con RVS con AAD para VHC y esto se correlacionó con más riesgo de consecuencias clínicas.³

Trasplante y esteatohepatitis no alcohólica

Los candidatos a trasplante hepático por esteatohepatitis no alcohólica tienen menor supervivencia posterior al trasplante y mayor mortalidad en la lista de espera. Algunos receptores con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica

son de alto riesgo (AR-EHNA) y tienen menor supervivencia postrasplante. Aquí se investigó también la mortalidad en LE en los pacientes adultos trasplantados en Estados Unidos hasta septiembre de 2016. Se clasificaron en AR-EHNA, EHNA de bajo riesgo (BR) y otros. AR-EHNA se definió como: edad > 60 años, IMC > 30 kg/m² y diabetes. De 143,088 candidatos, fueron incluidos en LE de trasplante de hígado: 3,129 (2.2%) AR-EHNA, 17,784 (12.4%) BR-EHNA y 122,175 (85.4%) otros. Los candidatos AR-EHNA fueron principalmente mujeres (51.2 frente a 46.8%, $p < 0.001$) y caucásicos (83.2 frente a 77.1%, $p < 0.001$). La mortalidad en LE fue de 26.7% ($n = 835$) para AR-EHNA, 24.4% ($n = 4,340$) para BR-EHNA y 22.6% (27,610) para otros, $p < 0.001$. El modelado de riesgo Cox-proporcional ajustado confirmó el aumento de la mortalidad en lista de espera para AR-EHNA (HR 1.16, IC 95% 1.111-1.21, $p < 0.001$) y BR-EHNA (HR 1.12, IC 95% 1.10-1.15, $p < 0.001$). Por lo tanto, los candidatos a trasplante de hígado con AR-EHNA tienen mayor mortalidad en LE y menor supervivencia después del trasplante.⁴

Trasplante hepático y enfermedad hepática por alcohol

Utilidad de pruebas de PEth para enzimas hepáticas elevadas en pacientes de trasplante hepático. La hepatopatía alcohólica es una de las principales causas de enfermedad hepática: 17.2% de los receptores adultos de trasplante hepático. La recaída en el consumo de alcohol (OH) pos-THO es de 5 a 21% y se produce lesión del injerto que disminuye la supervivencia. Los médicos dependían del autoinforme del paciente hacia el consumo de OH para identificar lesiones hepáticas relacionadas con éste. Se propone una prueba objetiva que detecta el metabolito fosfatidilo del OH en la membrana RBC (PEth). Los objetivos de este estudio son informar los resultados de las pruebas de metabolitos de alcohol frente a los resultados de la biopsia hepática y el autoinforme del paciente sobre el consumo de OH en pacientes con enzimas hepáticas elevadas después del trasplante hepático e identificar su utilidad diagnóstica. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años trasplantados de enero de 2017 y noviembre de 2017 y se siguieron. Se incluyeron 12 pacientes mayores de 18 años trasplantados de enero de 2017 y noviembre de 2017 y se siguieron. Se les practicaron metabolitos de oh en orina (Sulfato de etilo (EtS) o glucuronida de etilo (EtG) o metabolito de oh en suero Prueba de fosfatidil etanol (PEth) y biopsia hepática dentro de +/- 2 días de la prueba de los metabolitos de oh. Todos los pacientes negaron ingesta de alcohol. De los 12 pacientes 5 fueron positivos peth y 7 negativos. La biopsia correlacionó con los resultados de Peth. Se concluye que los informes verbales sobre el consumo de alcohol de los pacientes no son confiables y pueden subestimarlos. Si hay sospecha clínica, la prueba PEth se puede hacer evitando la biopsia hepática. La combinación de biopsia con PEth identifica a pacientes con riesgo de lesión hepática por OH.⁵

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Couri T, Chen D, Yeh H, et al. Patient attitudes towards the use of organs from hepatitis C positive donors in the era of direct acting antiviral therapy. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1505.
2. Sterling RK, Gupta G, Zhang Y, et al. Cost Effectiveness of transplanting HCV positive donors into HCV negative renal transplant recipients in the era of direct acting antiviral therapy. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 622.
3. Kahn J, Bang BR, Cook L, et al. Clinical outcomes of occult hepatitis C infection in a post-liver transplant population. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 624.
4. Stine JG, Navabi S, Bezinover D, et al. High-Risk Non-alcoholic steatohepatitis liver transplant candidates have inferior post-transplantation survival and greater waiting-list mortality. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1515.
5. Nath A, Albers Ch, Kemmer N, et al. Utility of peth testing for elevated liver enzymes in post liver transplant patients. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1528.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO III

Trasplante hepático: aspectos quirúrgicos

M. Vilatobá-Chapa,^{a*} R. Cruz-Martínez^a

^aInstituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México

Recibido el 15 de junio de 2018; aceptado el 25 de junio de 2018

A continuación se analizan los trabajos más relevantes presentados en el Congreso de la Sociedad Americana de HPB en Miami en marzo de 2018 y el Congreso de la International Liver Transplantation Society en Lisboa en mayo de 2018.

El trasplante hepático de donador vivo (THDV) continúa desarrollándose en Asia (Corea, Japón, Taiwán e India), lo que ha provocado que diferentes centros realicen la cirugía del donador por laparoscopia.¹ Hong SK y colaboradores, de la Universidad Nacional de Seúl, presentaron un análisis retrospectivo de 115 casos de hepatectomía laparoscópica pura en donador vivo de 11/2015 a 06/2017.² Se dividieron en dos periodos por año; en el primer periodo fueron 64 donadores y 51 en el más reciente. Ningún donador requirió transfusión. El tiempo operatorio disminuyó en el segundo periodo (333.7 vs. 293.6, $p = 0.001$), así como el tiempo de hospitalización (8.3 vs. 7.3, $p = 0.002$). La delta de Hb y la de AST también fueron menores en el segundo periodo (17.5 vs. 14.9, $p = 0.042$ y 1316.6 vs. 1048.9, $p = 0.009$). Sólo existió un caso con Clavien III que requirió CPRE y drenaje percutáneo y dos donadores con complicaciones grado IV que requirieron reoperación por estenosis biliar y sangrado. Sin embargo, no existieron complicaciones mayores que grado III en el segundo periodo.

El grupo de la Universidad de Toronto es el centro con más THDV en América. Gorgen y colaboradores³ presentaron las complicaciones quirúrgicas después de hepatectomía derecha en 587 pacientes de enero de 2000 a junio de 2017. Las complicaciones se reportaron con la clasificación de Clavien-Dindo, 378 (47.4%) fueron hombres, la mediana de IMC fue de 25.8 kg/m² y los días de estancia hospitalaria promedio fueron 6. Se diagnosticaron 187 complicaciones posoperatorias en 141 (24%) pacientes. Las complicaciones mayores (Clavien-Dindo $\geq$ IIIb) se diagnosticaron en 27 (4.6%) pacientes. No existió mortalidad y ningún paciente presentó discapacidad permanente. Las complicaciones fueron más comunes en la primera era (81.57%) vs. la segunda era [60 (42.6%) ($p = 0.01$)]. En el análisis multivariado, el único predictor de complicaciones posoperatorias fue el volumen de hepatectomías derechas en los 12 meses previos, con un OR de 0.97 (IC 95% 0.95-0.99). En conclusión, los autores mencionan que las complicaciones en la hepatectomía del donador vivo ocurren en 20% de los pacientes y el número de procedimientos es un predictor de complicaciones, reforzando la necesidad de realizarlo solamente en centros con volumen medio o grande.

También en el tema del donador vivo, Yadav y colaboradores presentaron un trabajo sobre la utilidad del shunt

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, Ciudad de México, México. C.P. 14080. Departamento de Trasplantes. Teléfono: 52 55 5655-9471. Correo electrónico: vilatoba@hotmail.com (M. Vilatobá-Chapa)

parcial porto-cava (SPPC) como medida para modular el flujo portal y de esta manera evitar el síndrome de injerto pequeño (SIP) en receptores con una relación peso del injerto/peso del receptor (PI/PR) < 0.8%.⁴ De 1,246 THDV adulto-adulto de 2012 a 2017, 274 fueron injertos con una relación PI/PR < 0.8%; de éstos, la modulación del flujo se realizó en 109 pacientes. La edad promedio fue 49 años, alcohol y carcinoma hepatocelular fueron las principales indicaciones y el MELD promedio fue de 13 (10-18). Cincuenta y tres receptores presentaron un PI/PR entre 0.55-0.69, 40 entre 0.70-0.74 y 17 entre 0.75-0.79. Cuatro pacientes presentaron SIP, tres murieron. La supervivencia (SV) a 1 año fue de 82.5% en los pacientes con PI/PR < 0.8 comparada con 87.7% > 0.8%. La modulación del flujo portal permite trasplantar a pacientes con menos masa hepática y por lo tanto abre la puerta a más estudios en los que el objetivo final será trasplantar a un adulto con el lóbulo lateral izquierdo.

En lo que respecta a la preservación con máquina de perfusión normotérmica (MPN),⁵ el grupo de Oxford presentó un estudio multicéntrico sobre este novedoso método.⁶ En este estudio se usó la isquemia fría (IF) para el evento de procuración y traslado, facilitando la logística en el evento del trasplante. Es un estudio prospectivo en el que 30 hígados fueron trasplantados después de ser trasladados con IF y colocados en la MPN. Se compararon contra trasplantes que sólo utilizaron MPN y contra preservación fría habitual (PF). La supervivencia a 30 días del injerto y del paciente fue de 93% y 100% respectivamente. Siete (25%) tuvieron complicaciones $\geq$ IIIb. El pico de AST en el grupo de estudio (GE) fue de $526.8 \pm 2,773$ U/L comparado con $490.8 \pm 2,687$ U/L en el grupo de MPN ($p = 0.73$) y $1007 \pm 2,859$ U/L en el grupo de IF ($p = 0.004$). La presencia de retraso en el funcionamiento del injerto fue igual en el GE vs. el grupo MPN (13% vs. 11%) y mayor en el grupo de isquemia fría (33%) (GE vs. IF, $p = 0.056$). Además, existió una disminución significativa en el síndrome posreperfusión en el GE vs. IF (10% vs. 34%, $p = 0.02$).

Este mismo grupo presentó un estudio multicéntrico aleatorizado de 220 trasplante hepáticos con MPN vs. PF.⁷ La preservación normotérmica se asoció con 50% de menos daño al injerto (MPN: AST 167 IU/L vs. 318.5, $p < 0.001$), a pesar de un 50% menos de órganos desechados y 54% más de tiempo de preservación. En la parte clínica, estos estudios abren un panorama muy importante en el incremento de trasplantes hepáticos, en sus resultados y en disminuir la mortalidad en la lista de espera.

Otra de las grandes utilidades de la MPN es la manipulación farmacológica del hígado durante la perfusión.⁸ Sobre este tema, Boteon y colaboradores presentaron un trabajo sobre desgrasamiento del hígado esteatósico. Se trata de usar fármacos (coctel de desgrasamiento) que disminuyan el grado de macroesteatosis en el injerto, convirtiéndolo en un hígado viable para trasplante. Se estudiaron seis hígados humanos utilizando MPN por más de 24 horas después de la procuración fría habitual. Se trataron de manera aleatoria el grupo de desgrasamiento y el grupo únicamente con vehículo. El tiempo de isquemia fría fue igual en los dos grupos: 11 horas 51 min. A las 12 horas en la MPN, el tratamiento con el coctel resultó en un incremento de tres veces en el colesterol total en el líquido de perfusión y 2.5 veces de triglicéridos comparado con el grupo control. La histología mostró una disminución de 18% de la macroesteatosis en el

grupo tratado ($p = 0.020$) y la producción de bilis fue mejor (35 mL vs. 4 mL, $p = 0.048$). Todos los hígados del grupo tratado se catalogaron al final como viables comparados con el grupo control, en el que sólo fue 1/3.⁹

En lo que respecta a controversias en el TH, Germani y colaboradores, de la Universidad de Padua, presentaron un estudio piloto de TH en hepatitis alcohólica aguda (HAA).¹⁰ El objetivo fue determinar la supervivencia y compararla con pacientes con HAA sin trasplante. Se evaluaron 20 pacientes con HAA, 50% mujeres, 13/20 fueron no respondedores a tratamiento médico y se llevaron a evaluación. Solo seis pacientes se enlistaron. El tiempo promedio en espera fue de 28.5 días. La supervivencia a 6 meses de los pacientes trasplantados fue significativamente mayor vs. los no considerados para TH (100% vs. 43%, $p = 0.0339$). El tiempo de hospitalización fue de 18 días. Un paciente presentó recurrencia de la ingesta de alcohol en el seguimiento a 20 meses. La indicación de TH por HAA fue de 1.2% del total de trasplantes realizados de 2013 a 2017 y de 8.3% de los TH relacionados con alcohol.

Choudhary y colaboradores¹¹ presentaron el THDV en la hepatitis alcohólica severa. Se evaluaron 101 pacientes con HAA que no respondieron al tratamiento médico y solamente 39 fueron enlistados. Todos los receptores fueron hombres, promedio de MELD 23, Maddrey de 53. La supervivencia a 1 año fue de 84.6%. Cuatro mortalidades ocurrieron en los primeros 3 meses, una al cuarto mes y una al séptimo mes; 12.8% de los pacientes tuvo recurrencia, incluidos dos pacientes con alta ingesta de alcohol. Sobre TH y metástasis colorrectales (MCR), Solheim y colaboradores presentaron el seguimiento de su cohorte a 10 años. En 2006, la Universidad de Oslo inició un estudio piloto con 21 pacientes en el que se reportó una supervivencia de 60% a 5 años y se identificaron cuatro factores perioperatorios que reducían la supervivencia.¹² El objetivo de este trabajo fue informar el seguimiento a 10 años de estos pacientes y reevaluar los factores que se establecieron en la publicación inicial. La mediana de seguimiento fue de 110 meses (78-130). La SV a 5 años pos-TH fue de 52.4% y a 10 años fue de 25.4%. Tres de los factores iniciales continuaron siendo significativos en la supervivencia (ACE > 80, tumor size > 5.5 cm y progresión al momento del trasplante). Cuando se excluyeron los pacientes que presentaban todos los factores ($n = 5$), la SV a 5 y 10 años fue de 62.5% y 33.3%. Cuando se excluyeron los pacientes con tres a cuatro factores ($n = 8$), la SV a 5 y 10 años fue de 69.2% y 43.1%.¹³ Estos resultados son muy superiores a la SV a 5 años de los pacientes que no pueden ser resecables, que sólo es de 10%. Los resultados actuales van en la misma línea que los mejores estudios de resección de MCR.

Financiamiento

El Dr. Mario Vilatobá Chapa recibió apoyo económico de la Asociación Mexicana de Gastroenterología para asistir a uno de los congresos. El Dr. Rodrigo Cruz Martínez no recibió financiamiento para la elaboración de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Hong SK, Lee KW, Choi Y, et al. Initial experience with purely laparoscopic liver-donor hepatectomy. *Br J Surg* 2018;105:751-9.
2. Hong SK, Lee KW, Yoon KC, et al. Pure laparoscopic right hepatectomy in living donors: 115 cases in an experienced adult living donor liver transplant center [abstract]. *Transplantation* 2018;102(5 S Suppl. 1):O-003.
3. Gorgen A, Goldaracena N, Zhang W, et al. Surgical complications after right hepatectomy for live liver donation. A single center experience after 587 cases [abstract]. *Transplantation* 2018;102(5 S Suppl. 1):O-013.
4. Yadav SK, Sah JK, Saha S, et al. Hemi-portocaval shunt as a measure to expand donor pool by allowing successful living donor liver transplantation with small-for size grafts [abstract]. *Transplantation* 2018;102(5 S Suppl. 1):O-014.
5. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, et al. Liver transplantation after ex vivo normothermic machine preservation: a phase 1 (first-in-man) clinical trial. *Am J transplant* 2016;16:1779-87.
6. Ceresca C, Nasralla D, Watson C, et al. The effect of normothermic machine perfusion after cold storage in liver transplantation: a multicentre prospective clinical trial [abstract]. *Transplantation* 2018;102(5 S Suppl. 1):O-043.
7. Nasralla D, Coussios C, Mergental H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018;557:50-6.
8. Nagrtah D, Xu H, Tanimura Y, et al. Metabolic preconditioning of donor organs: defatting fatty livers by normothermic perfusion ex vivo. *Metab Eng* 2009;11:274-83.
9. Aoudjehane L, Le Goff W, Savier E, et al. An effective defatting cocktail to reduce liver graft steatosis before transplantation [abstract]. *Transplantation* 2018;102(5 S Suppl. 1):O-101.
10. Germani G, Romandi E, Ferrarese A, et al. Early liver transplantation for severe acute alcoholic hepatitis: pilot program in a single transplant center in Italy [abstract]. *Transplantation* 2018;102(5 S Suppl. 1):O-104.
11. Choudhary NS, Saigal S, Gautam D, et al. Outcomes of living donor liver transplantation for severe alcoholic hepatitis confirmed by explant histology: a single center experience of 39 patients [abstract]. *Transplantation* 2018;102(5 S Suppl. 1):O-105.
12. Hagness M, Foss A, Line PD, et al. Liver transplantation for non-resectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013;257:800-6.
13. Solheim JMA, Hagness M, Line PD, et al. Liver transplantation for colorectal liver metastases at 10 years follow up [abstract]. *Transplantation* 2018;102(5 S Suppl. 1):O-150.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HIGADO III

Estado actual del conocimiento sobre la fibrosis hepática

D. Kershenobich-Stalnikowitz

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México

Recibido el 16 de junio de 2018; aceptado el 28 de junio de 2018

La moesina, integrante de las proteínas de ezrina-radixina-moesina (ERM), participa en la regulación de la adhesión celular, migración y polaridad celular para el entrecruzamiento del citoesqueleto de actina y las membranas plasmáticas. Estas proteínas intervienen en la transducción de señales intracelulares y tienen un papel crucial en procesos fisiológicos en las células epiteliales. Serhan Karvar y Don C. Rockey de la Universidad del Sur de California en Charleston¹ plantearon la hipótesis de que la moesina no sólo se expresa en las células estrelladas del hígado (CEH), sino que también tiene una función en la activación de las CEH en presencia de daño hepático. Se analizaron las características funcionales de las CEH aisladas después de la manipulación de la expresión de moesina y su función en constructos salvajes y mutantes de moesina, que se expresaron *in vitro* e *in vivo* en CEH activadas. La distribución celular de la moesina y actina α de músculo liso (SMA) se visualizó por microscopía fluorescente y la expresión de SMA y mRNA de colágeno 1 $\alpha 1$ (col1a1) y la proteína. Se examinó en ratones deficientes en moesina la respuesta pirogénica a CCl₄ y a la ligadura del conducto biliar. La activación de CEH se relacionó con un aumento de la fosforilación de moesina T558. Similar a la moesina endógena, la sobreexpresión exógena de moesina-CFP-WT se localizó en la membrana plasmática. Un constructo no fosforolisable (moesin-CFP-T558A [dominante

negativo]) se localizó principalmente en el citoplasma de la célula, mientras que un mutante activo constitutivo (moesin-CFP-T558D) se identificó en las membranas plasmáticas. Tanto la motilidad celular como la contracción de la célula estaban sobreexpresadas en grado considerable. Esto se vinculó con un aumento de la SMA y la expresión de col1a1 en estas células. La inhibición de moesina por shRNA y la sobreexpresión de moesina negativa dominante (T558A) llevaron a una reducción de la motilidad celular y la contracción. Los ratones deficientes en moesina redujeron la fibrosis hepática. En CEH de ratones salvajes y *knockouts* de moesina se redujo la expresión de MRTF-A y SRF. En contraste, la expresión de G-actina aumentó en CEH deficientes de moesina. Los autores descubrieron que en las CEH, la moesina funciona a través de G-actina, MRTF-A y SRF, vías de señalización que regulan la secreción de colágena en las CEH. La moesina es fundamental en el control de la motilidad de las CEH y su contracción. Estos resultados indican que la moesina participa en la vía fibrogénica y puede servir como un blanco potencial terapéutico para la fibrosis hepática.

Las células linfoides innatas (CLI) son un grupo de células del sistema inmune que pertenecen al linaje linfóide, pero que no responden de forma específica a antígeno, y carecen de receptores B y T.1. Este grupo de células desempeña un papel importante en la inmunidad y regulación de la

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, Ciudad de México, México, C.P.14080, dirección general. Teléfono: 55731127, 55731127 Correo electrónico: kesdhipa@yahoo.com; direccion.general@incmnsz.mx (D. Kershenobich-Stalnikowitz)

homeostasis y la inflamación. Las CLI se dividen de acuerdo con las citocinas que pueden producir y el factor de transcripción que regula su desarrollo y función. Las CLI 1 producen citocinas de tipo 1, IFN- γ y TNF, mientras que las CLI del grupo 3 liberan IL-17A o IL-22. Siqi Wang y colaboradores del *Zhongshan Hospital* de Shanghai, China,² estudiaron la relación entre las células linfoides innatas inmunes ILC3 e ILC1S y su función en la progresión de la fibrosis. Obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con hepatitis B crónica (HBC) o virus de la hepatitis B (HBV) relacionadas con cirrosis hepática (LC) y controles sanos (HC). Las frecuencias y citocinas efectoras de ILC1 e ILC3 se determinaron mediante citometría de flujo. Las ILC3 e ILC3 empobrecidas y PBMC (ILC3/PBMC) se ordenaron mediante muestras de PBMC del grupo LC. ILC3, PBMC o ILC3/PBMC respectivamente se cocultivaron con línea humana de HSC (LX-2) durante tres días. Se estableció un modelo de fibrosis hepática por CCL4 dos veces a la semana durante seis semanas. ILC en ratones deficientes en RAG-1 (RAG-1 $-/-$) (sin células T o B maduras) se empobrecieron aún más con inyección intraperitoneal anti-Thy1.2. Los resultados mostraron que, en comparación con el grupo HC o HBC, la frecuencia de las ILC3 periféricas y sus citocinas efectoras estuvieron significativamente aumentadas en el grupo LC. Se observó un dominio significativo de respuesta ILC3 y en el balance del LC1-ILC3 en el proceso inflamatorio y fibrótico inducido por Hep B, en particular con valores bajos de IFN- γ + ILC1/IL-22 + ILC3 del cociente, lo que indicaba alta carga de HBV, mayor lesión hepática y presencia de cirrosis. El bloqueo de IFN- γ en PBMC/ILC3 dio lugar a una mayor expresión de genes relacionados con la fibrosis de LX-2. La frecuencia y la producción de citocinas (IL-22, TNF- α e IFN- γ) de ILC3 periféricas e intrahepáticas estaban significativamente sobrerreguladas en el modelo de CCL4. El agotamiento del total de ILC en ratas Rag 1s alivió de forma notoria la fibrosis inducida por CCL4. La respuesta aumentada de ILC3 con un patrón significativo de citocinas (probablemente IL-22) promovió la progresión de fibrosis al inhibir la producción de IFN- γ en el microambiente inmune.

La progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) permanece clínicamente estable en algunos pacientes, en tanto que otros evolucionan a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).³ La gravedad de la enfermedad ha demostrado tener una estrecha correlación con la cantidad de fibrosis hepática, indicada por la presencia de colágeno, independiente del estadio HGCNA o EHNA. La morfometría computarizada es una herramienta semicuantitativa que evalúa con precisión las concentraciones de colágeno en una biopsia del hígado. Se obtuvieron muestras de hígado y suero de 111 pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. Se incluyeron cuatro cohortes basadas en el diagnóstico histopatológico: ninguna enfermedad (4.5%), anormalidades mínimas (25.2%), esteatosis simple (32.4%) y EHNA (37.8%). La media de edad fue de 42.6 ($\pm$ 11.8) años, IMC de 47.9 ($\pm$ 9.0) kg/m², ALT de 33.5 ($\pm$ 24.9) U/L y AST promedio de 27.3 ($\pm$ 17.5) U/L. Los sujetos fueron 72.1% de mujeres y 27.9% de varones. Los mismos bloques de hígado se utilizaron para el diagnóstico y la tinción con rojo picosirius. Las imágenes se analizaron de modo manual para excluir artefactos y determinar con precisión el porcentaje de depósito de colágeno.

Los sueros se analizaron con inmunoensayo de grano magnético 17 Plex (Biorad). Se analizó la correlación entre citocinas con el porcentaje de colágeno. Como dato interesante, la única correlación negativa significativa se identificó entre el porcentaje de colágeno y la IL-7 ($p = 0.05$) y el IFN- γ ($p = 0.05$). La IL-7 y el factor de crecimiento de hepatocito (HGF) forman un heterodímero que funciona como un factor estimulante del crecimiento de células pre-pro-B. No hubo ningún cambio significativo en la IL-7 cuando se compararon valores entre cohortes histopatológicas. Se observaron cambios significativos para las cifras de IFN- γ entre cohortes de ninguna enfermedad y leve anormal (< 0.05), sin enfermedad y esteatosis simple y EHNA ($p < 0.05$). La correlación negativa entre el porcentaje de colágeno y la IL-7 e IFN- γ sugiere una posible relación en la patogenia de EHGNA.

En fecha reciente se ha demostrado que la angiotensina II (Ang II)/angiotensina-(1-7), es una vía reguladora del sistema común de renina-angiotensina (RAS), que es fundamental en la degradación de la fibrosis hepática *in vitro* e *in vivo*.⁴ La erradicación de virus C se vincula con regresión de la fibrosis hepática, lo que cambia el equilibrio de las citocinas profibróticas a fibrolíticas. La Ang II/Ang-(1-7) podría participar en la mejoría de la fibrosis hepática en estos pacientes tratados con antivirales de acción directa (se incluyó a 40 pacientes con respuesta viral sostenida). Las características basales, RNA-HCV, genotipos de HCV, enzimas del hígado y medición de rigidez hepática (LSM) con Fibroscan® se evaluaron antes del tratamiento. Se recolectaron muestras de sangre al inicio y 24 semanas (SVR12). La LSM se repitió a las 48 semanas. Se evaluaron las muestras de sangre para Ang II, Ang-(1-7), TIMP-1 y MMP-9.

La media $\pm$ SEM de edad fue de 57 $\pm$ 1.7 años y el 52% correspondió a hombres. Los genotipos de HCV eran 1 (64.1%), 3 (23.1%) y 6 (12.8%); la carga viral promedio fue de 6.2 $\pm$ 0.1 log UI/mL. Los valores de ALT fueron de 83 $\pm$ 12.6 UI/mL al inicio y decrecieron a 22 $\pm$ 2.2 UI/mL ($p < 0.001$) a las 24 semanas. La media y mediana de LSM disminuyeron de 17.4 y 14.3 kPa a 10.5 y 8.6 kPa a las 48 semanas. A las 24 semanas (SVR12), las cifras de MMP-9 aumentaron de 365.7 $\pm$ 33.9 a 681.6 $\pm$ 67.6 ng/mL y los niveles de TIMP-1 se redujeron de 268.8 $\pm$ 11.3 a 241.9 $\pm$ 10.2 ng/mL ($p = 0.006$). En el mismo periodo, las cifras de Ang II y Ang-(1-7) aumentaron de modo perceptible de 162.4 $\pm$ 17.4 a 309.0 $\pm$ 34.9 pg/mL ($p < 0.001$).

Después del tratamiento, los cambios dinámicos que indican estado fibrolítico ocurren antes, como lo demuestran los cambios de las concentraciones séricas de MMP-9 y TIMP-1. El eje fibrinolítico Ang II/Ang-(1-7), como lo señala el aumento de los valores de ambas proteínas, apoya lo observado en modelos anteriores *in vitro* y en animales.

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Karvar S, Rockey DC. A critical role for moesin in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl. 1):S-1108.
2. Wang S, Shen Y, Li J, et al. Innate lymphoid cells (ILCS) 3: a new player in liver fibrosis progression [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl. 1):S-1155-S1156.
3. Stoddard S, Kurzke K, Monge F, et al. Liver fibrosis as assessed by percent collagen deposition by morphometry shows an inverse correlation to both IL-7 and INF-G in obese non-alcoholic liver disease (NAFLD) patients [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl. 1):S-1247.
4. Teeratorn N, Thanapirom K, Suksawatamnuay S, et al. Increased angiotensin II/angiotensin-(1-7) levels in chronic hepatitis C patients who had sustained virologic response with direct-acting antiviral drugs suggest their role in the improvement of hepatic fibrosis [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl. 1):S-1088.