



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO II

Hepatitis B y hepatitis C

G. E. Castro-Narro*, R. Gutiérrez-Monterrubio

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 24 de mayo de 2020; aceptado el 28 de mayo de 2020

Hepatitis B

Efecto del sistema de tamizaje del antígeno de superficie de hepatitis B (AgSVHB) y el anticuerpo anti-core de hepatitis B (AgcVHB) y el sistema de alerta de su positividad en Japón

La reactivación de la hepatitis B por el tratamiento inmunosupresor es causa de morbimortalidad en pacientes expuestos hoy día o antes del virus. Por ello se recomienda el tamizaje del AgSVHB y AgcVHB antes de recibir estos tratamientos. Se realizó tamizaje para AgSVHB y AgcVHB de agosto de 2015 a julio de 2018 en 4,525 pacientes. Se registró positividad para AgSVHB en 1.1%. De 2,891 pacientes que recibieron quimioterapia, tratamiento inmunosupresor o biológico, 22.6% fue positivo para el AgSVHB. De estos sujetos, 1.2% mostró reactivación del virus y recibió tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o tenofovir alafenamida (TAF). Ninguno desarrolló insuficiencia hepática. Por lo tanto, el sistema de tamizaje con antígeno de superficie y antígeno core es efectivo para la prevención y tratamiento de la reactivación del virus de la hepatitis B.¹

Resultados a largo plazo en pacientes no cirróticos con hepatitis B crónica (HBC) con antígeno e VHB (HBeAg) negativo que suspendieron el tratamiento con entecavir (ETV) o TDF. Resultados finales de un estudio multicéntrico prospectivo

Se evaluó la tasa de curación funcional en estos pacientes, que suspendieron ETV o TDF. Se incluyó a 57 sujetos con HBC no cirróticos con HBeAg negativo que descontinuaron ETV o TDF después de un promedio de remisión virológica de seis años con el tratamiento y seguimiento por más de tres años. Como resultados, 29 pacientes se mantuvieron sin tratamiento después de 65 meses (36-87 meses). Las tasas acumuladas de retratamiento a 3, 6, 12, 24, 36 y 48 meses fueron de 16%, 20%, 32%, 35%, 46% y 50%, respectivamente. Todos los pacientes que reiniciaron tratamiento tuvieron respuesta virológica y bioquímica. Los sujetos con carga viral < 2 000 UI/ml y ALT < 40 UI/L fueron de 73%, 60%, 52%, 52%, 47% y 37% a 3, 6, 12, 24, 36 y 48 meses, respectivamente. Ninguno presentó ictericia, insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular o muerte. Hasta 8 (27.6%) que se mantuvieron sin retratamiento perdieron el HBsAg. La tasa

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez, sección 16, C. P. 14080, Ciudad de México. Tel. 5554053670. Correo electrónico: gracastron@yahoo.com (G. E. Castro-Narro)

de pérdida del antígeno fue de 2%, 4%, 7%, 7% y 20% a 3, 6, 12, 24 y 36 meses. Ninguno tuvo reactivación bioquímica (5 con carga viral > 2,000 y 2 con carga viral > 20 000 UI/ml). Los valores de HBsAg < 100 UI/ml predijeron pérdida de éste ($p = 0.001$) Después de 65 meses, 50% siguió sin retratamiento. Como conclusiones: ETV o TDV pudieron suspenderse con seguridad en estos pacientes.²

El efecto del síndrome metabólico (SM) en los pacientes con hepatitis B crónica

Se evaluó el efecto del SM en HBC. Éste fue un estudio retrospectivo de pacientes > 18 años con HBC (hígado graso no alcohólico) e NAFLD en el *Sandra Atlas Bass Center for Liver Diseases* en los últimos cinco años. Se integraron dos grupos: 1, esteatosis leve a moderada (S0-S2) con un parámetro de atenuación controlada (CAP) < 280; y 2, esteatosis grave (S3) con CAP \geq 280. Se obtuvieron los siguientes resultados: 232 pacientes con HBC y NAFLD. Un total de 89 (38.4%) tenía S3. Los hombres registraron el doble de probabilidad de tener S3 que las mujeres. Una proporción de 27% con S3 tenía F2-F4 en comparación con 9.8% con S0-S2. Hasta 67% con S3 registró hemoglobina glucosilada (HbA1c) anormal contra 37.8% con S0-S2. Un porcentaje de 46% con S3 sufrió hipertensión respecto de 31.5% con S0-S2. El IMC de pacientes con S3 es significativamente mayor que los individuos con S0-S2 (28.7 vs. 25.7). Los pacientes con S3 tienen significativamente más triglicéridos y colesterol LDL y menos HDL. Un total de 65% de los enfermos con S3 necesitó tratamiento anti-VHB respecto de 45% con S0-S2. Como conclusiones, la gravedad del síndrome metabólico parece afectar a la HBC. Se necesitan más estudios para evaluar la causalidad del SM en HBC.³

Riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes no cirróticos con VHB

Se evaluó el riesgo de CHC en pacientes con VHB no cirróticos. Éste fue un protocolo retrospectivo con dos grupos: pacientes con VHB no cirróticos y pacientes sin VHB.

Como resultados, 30,955,295 pacientes en total, 573,021 (1.8%) con VHB. El grupo de VHB tenía más edad (59 vs. 57 años), con menos mujeres (39.9% vs. 59.8%), más afroamericanos (25.2% vs. 14.9%), mayor tabaquismo (41.6% vs. 13.3%), mayor abuso de alcohol (16.3% vs. 3.9%), mayor obesidad (26.2% vs. 6.9%), con hemocromatosis (0.2% vs. 0.04%), NAFLD (1.2% vs. 0.7%) y hepatitis C (3.4% vs. 0.2%). Todos significativos ($p < 0.0001$). El grupo con VHB tuvo menos diabetes (18.7% vs. 23.1%). El grupo con VHB registró mayor riesgo de CHC (OR, 21.75; IC95%, 20.93-22.6; $p < 0.0001$). El riesgo fue mayor en afroamericanos (OR, 1.14; IC95%, 1.06-1.22), hispanos (OR, 1.4; IC95%, 1.27-1.54) y asiáticos (OR, 3.58; IC95%, 3.13-4.10) en comparación con los caucásicos. Como conclusiones, los pacientes no cirróticos con VHB tienen 22 veces más riesgo de CHC. El tamizaje de CHC en estos sujetos es esencial para reducir la morbimortalidad.⁴

El tenofovir alafenamida (TAF) para profilaxis por virus de hepatitis B (VHB) en el trasplante hepático se relaciona con mejor función renal: estudio multicéntrico de vida real

El TAF posee igual eficacia para suprimir el virus de la hepatitis B (VHB), pero con menos toxicidad renal que el TDF. Los

individuos trasplantados de hígado (TH) son susceptibles al daño renal por el inhibidor de la calcineurina. Este estudio multicéntrico de vida real evaluó la función renal en pacientes postrasplantados con TAF. Los pacientes TH recibieron tratamiento antiviral contra el VHB en tres centros (UCLA, Cedars, USC). Hubo dos brazos: un grupo de intervención se cambió del agente antiviral VHB existente a TAF; otro grupo control permaneció con el agente antiviral VHB existente. El seguimiento fue de 48 semanas desde el inicio o el tiempo de conversión al tratamiento profiláctico basado en TAF. Se utilizó prueba t de dos muestras para comparar diferencias medias de creatinina sérica después de un año de tratamiento TAF en comparación con el grupo control. Como resultados, 52 personas (UCLA: $n = 26$; Cedars: $n = 13$; USC: $n = 13$) en intervención (TAF) y 47 controles (TDF 70%; entecavir 26%; lamivudina 4%). Los pacientes que hicieron la transición a TAF tuvieron una disminución media significativa de la creatinina sérica, en comparación con la cohorte control (-0.07 mg/dl, IC95%, -0.14 a -0.01, vs. 0.04 mg/dl, 0.01 a 0.08; $p = 0.0043$) después de 48 semanas de tratamiento. En el grupo TAF, la creatinina sérica media disminuyó después de 48 semanas en cada centro: UCLA, -0.08, con intervalo de -0.58 a 1.03; Cedros, -0.08, con intervalo de -0.31 a 0.06; USC, -0.03 con intervalo de -0.36 a 0.18. Por lo tanto, la conversión a TAF en estos sujetos que requieren profilaxis contra el VHB se acompaña de mejoría significativa en la función renal, en comparación con el control.⁵

Hepatitis C

Profilaxis con antivirales de acción directa (AAD) para prevenir la transmisión de donadores de trasplante renal (TR) con VHC a receptores negativos para VHC

Se evaluaron los resultados con profilaxis de siete días con AAD. Como métodos, no hubo donador vivo, anticuerpos reactivos \leq 50%, \leq 1 TR previo, sin enfermedad hepática crónica (biopsia o Fibroscan). Transmisión de VHC al receptor (2 cargas virales + días 7 y 14 luego de TR). Resultados: $n = 163$; 80 media, 57 años de noviembre de 2017 a octubre de 2019. Seguimiento por ocho meses (1-23). La supervivencia del injerto fue de 99% y la supervivencia de 98%. Ningún caso de insuficiencia hepática. Grupo 1 ($n = 10$): una dosis de SOF/VEL antes del trasplante y otro día uno luego del trasplante. Transmisión viral de 30% (3/10). Grupo 2 ($n = 42$), esquema del grupo 1 más una dosis de SOF/VEL en los días 2 y 3 tras el TR. Transmisión viral de 9.5% (4/41). Grupo 3 ($n = 28$): dosis antes del trasplante y siete dosis posteriores al trasplante (días, 0 a 7 luego del TR). Transmisión en un paciente. Como conclusión, la profilaxis de siete días con AAD es efectiva para prevenir la transmisión.⁶

El tratamiento de VHC por telemedicina en prisiones produce una respuesta viral sostenida (RVS) alta en la era de los antivirales de acción directa (AAD)

Se intentó demostrar tasa de RVS (12 semanas) en pacientes privados de la libertad mediante telemedicina. Resultados: $n = 626$ (49 años \pm 11). Hombres 90%, caucásicos 63%. Genotipos 1, 2, 3 (79, 9, 12%), fibrosis 0, 1, 2, 3, 4 (0, 3, 17, 18, 62%). Sin tratamiento previo, 92%. Tratamiento por ocho semanas

21%, 12 semanas 77%, 12 a 24 semanas 2%. Sofosbuvir/velpatasvir 37%, glecaprevir/pibrentasvir 30%, ledipasvir/sofosbuvir 26%, elbasvir/grazoprevir 3%, otros 4%. RVS > 97%.⁷

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento de ningún tipo.

Conflicto de intereses

Ponente de Gilead, Abbvie, Medix y GSK.

Referencias

1. Asai A, Nichikawa T, Yokohama K, et al. Effect of screening system of hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antibody and the alert system for their positive in Japan. Sesión de carteles presentada en DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1512.
2. Manolakopoulos S, Kranidoti H, Kourikou A, et al. Long-term outcome in non-cirrhotic patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) who stopped entecavir (ETV) or tenofovir (TDF) therapy. Final results of a multicenter prospective study. Sesión de carteles presentada en DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1521.
3. Qiu He, Shi M, Wee D, et al. The impact of metabolic syndrome components on chronic hepatitis B patients. Sesión de orales presentada en DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 384.
4. Sarmini M, Pinyopornpanish K, Mitchell B, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. Sesión de carteles presentada en DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1513.
5. Ryan B, Perumpail, Khemichian S, et al. Tenofovir alafenamide for hepatitis b virus prophylaxis post-liver transplantation is associated with improved renal function: a multicenter real-world experience. Sesión de orales presentada en DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 740.
6. Sterling R, Yakubu I, Levy M, et al. Direct acting anti-viral prophylaxis to prevent virus transmission from hepatitis C viremic donors to hepatitis C negative kidney transplant recipients. Sesión de orales presentada en DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 635.
7. Taseen AS, Cherian R, Lewis S, et al. Telemedicine HCV treatment in department of corrections results in high SVR in era of direct-acting antivirals. [Sesión de orales presentada en DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 869.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO II

Hepatitis no virales

J. A. Velarde-Ruiz Velasco

Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

Recibido el 25 de mayo de 2020; aceptado el 29 de mayo de 2020

Hepatitis no virales

La lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos (HIIF), la hepatitis alcohólica (HA) y la hepatitis autoinmune (HAI) son tres causas importantes de hepatitis no viral. Esta revisión se realizó con la información de la página oficial de la DDW 2020 a través de la siguiente dirección: <https://ddw.apprisor.org>. En la búsqueda se identificaron 63 trabajos sobre estos tópicos: HIIF 9, HA 22, HAI 32.

Lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos

Louissaint y colaboradores presentaron un trabajo para determinar la utilidad de combinar códigos ICD-10 de los registros electrónicos médicos (REM) con el fin de mejorar el algoritmo diagnóstico de HIIF. Se realizó la búsqueda de registro con código T de la CIE-10 para intoxicación por fármacos/toxicidad y el código K-72 para insuficiencia hepática crónica. De 3,647 casos, sólo 697 cumplieron los criterios para HIIF. El rendimiento general de los casos HIIF de los algoritmos K72-T38 y K72-T40 fue del 10.7% y 1.8%, respectivamente. A modo de comparación, el rendimiento de los casos HIIF mediante los algoritmos K71-T38 y K71-T40 fue del 68.8% y 62.5%, respectivamente. Estos datos respaldan la validez del uso del algoritmo K71 para detectar casos HIIF en REM.¹

Muchos agentes quimioterapéuticos se han relacionado con HIIF. Björnsson y colaboradores registraron la frecuencia de HIIF en relación con el tratamiento del cáncer genitourinario, de mama y melanoma. De 4,071 casos se identificaron 11 con HIIF. El periodo de latencia fue de 37 días. El tipo de lesión hepática predominante fue el hepatocelular. En 9 casos intervino un solo agente: pazopanib (n = 4), axitinib, docetaxel, gemcitabina, letrozol y paclitaxel. Un caso se debió a docetaxel + ciclofosfamida. Ningún paciente desarrolló ictericia, insuficiencia hepática o muerte.² Un trabajo evaluó el papel de la esteatosis hepática para el riesgo de HIIF por tiopurinas en la enfermedad de Crohn (EC). De una cohorte de 47 con EC, el 36% desarrolló HIIF. La presencia de esteatosis fue predictor de lesión hepática con índice de probabilidades (HR, *hazard ratio*) de 2.1 (IC95%, 1.1-3.9, p = 0.02). El inicio de azatioprina fue predictivo de HIIF (HR, 8.7; IC95%, 2.0-38, p = 0.004).³ Se ha mencionado que el diagnóstico diferencial entre HAI y HIIF es un reto en ocasiones. Grewal y colaboradores presentaron un trabajo en el que buscaban evaluar la prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y HIIF en todos los casos que tuvieran positividad a anticuerpos (AAb+). Se analizaron 110 casos. El 89% tenía anticuerpos antinucleares positivos y el 93% anticuerpos antimúsculo liso 1:40. El 48% padecía EHNA, 34% HIIF, 8.1% HAI y 5.5% HA. AAb+ se identificó en individuos con todas las causas de inflamación hepática con correlación

Correspondencia de Autor: Mariano Bárcenas 1164, Col. Miraflores, Guadalajara, Jalisco, México. C. P. 44260. Teléfono: 33 1222-8507. Correo electrónico: velardemd@yahoo.com.mx (J. A. Velarde-Ruiz Velasco)

estadísticamente significativa en pacientes con EHNA y HIIF y los títulos de autoanticuerpos se volvieron indetectables después de la resolución de la inflamación del hígado en el 23% de la cohorte.⁴

Respecto del tratamiento, se presentaron dos trabajos interesantes. El primero de Ma y colaboradores incluyó 195 casos de HIIF que recibieron al menos dos días de esteroides y se compararon con casos no tratados con esteroides. El agente participante en el grupo de esteroides fue nitrofurantoína (9), complementos herbales y dietéticos (3), y atorvastatina, rivaroxabán y sulfametoxazol/trimetoprima (2 sujetos cada uno). Los esteroides iniciales utilizados fueron prednisona, metilprednisolona y budesonida. El grupo de esteroides tuvo una tendencia a la edad avanzada, fue más frecuente en mujeres con lesión hepatocelular y con elevaciones de transaminasas más graves, bilirrubina total y coagulopatía. La biopsia hepática se realizó con mayor frecuencia en individuos tratados con esteroides (89% vs. 58%) y las características histológicas de la autoinmunidad fueron más frecuentes en estos px.⁵ El segundo trabajo presentado fue una revisión sistemática sobre el papel de la N-acetilcisteína (NAC) en personas con insuficiencia hepática aguda sin acetaminofén en el cual de 856 pacientes para el análisis 18.8% tuvo HIIF. De manera global, el tratamiento con NAC no mejoró la supervivencia libre de trasplante 50.1% respecto de 33.7% (riesgo relativo [RR], 0.92; IC95%, 0.83-1.03; $p = 0.15$), pero el tratamiento NAC sí se relacionó con una mortalidad general significativamente menor (RR, 0.80; IC95%, 0.67-0.96, $p = 0.018$).⁶

Hepatitis alcohólica

La disbiosis bacteriana intestinal desempeña un papel central en el desarrollo y progresión de la AH. Phillips y colaboradores realizaron un estudio de microbiota en heces de 26 sujetos con HA, un grupo ($n = 14$) con corticoesteroides y otro ($n = 12$) con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). La abundancia relativa (AR) baja de *Collinseilla*, *Parabacteroides* y *Aerococcus* se vinculó con bilirrubina < 10 mg/dl. Una AR baja de *Megamonas* y *Catenibacterium* se relacionó significativamente con infecciones al ingreso, mientras que una AR más alta de *Acinetobacter* lo hizo con infecciones reducidas a los 90 días. Una AR aumentada de *Egerthella* y *Bacillus* se acompañó de daño renal al ingreso. *Propionibacterium* y *Fusobacteria* se relacionaron con puntuaciones diferenciales más bajas (< 64).⁷ Por otro lado, Fairfield y colaboradores mostraron resultados multicéntricos de 74 pacientes con HA. El 67% correspondió a hombres con mediana de modelo de puntaje de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) de 24. Los sujetos con un MELD > 21 tuvieron una disminución de la AR de *Bacteroides* y una mayor AR de *Veillonella*. La *Veillonella* también se correlacionó positivamente con los valores séricos de bilirrubina. Cuando la bilirrubina fue > 14.1 mg/dl se observó reducción de *Bacteroides* y *Akkermansia*.⁸ Tornai y colaboradores presentaron un trabajo en el que propusieron el uso de biomarcadores para crear una nueva puntuación de mortalidad en HA grave. Analizaron a 85 individuos, de los cuales 36.5% falleció en el seguimiento a 90 días. Los predictores clínicos de mortalidad fueron edad, INR, presencia de ascitis y encefalopatía hepática. La nueva puntuación compuesta utiliza interleucina

(IL) 6, IL-13 y la edad. De acuerdo con los resultados, este índice predice la mortalidad a los 90 días independientemente del tipo de tratamiento en AH grave con un rendimiento más alto que la puntuación MELD.⁹ La HA grave representa un problema de carga económica para los sistemas de salud y un aspecto importante son los reingresos frecuentes. En este aspecto, Murag y colaboradores identificaron las causas de reingresos a 30 y 90 días. De 21,572 hospitalizaciones por AH, el 22.8% (4 917) y el 36.6% (7,890) fueron readmitidos en 30 y 90 días, respectivamente. Los predictores de rehospitalización en ambos reingresos de 30 días incluyen edad joven (18-44 años vs. 45-64- o ≥ 65 años), obesidad, hospitalizaciones en nosocomios no metropolitanos, trastorno por consumo de alcohol y cirrosis hepática.¹⁰ En otro estudio retrospectivo de Vohra y colaboradores se informaron las tendencias de hospitalizaciones en el periodo de 2010 a 2014. Se registraron 70,234 ingresos hospitalarios con un diagnóstico HA. Se encontró un aumento de hospitalizaciones en mujeres caucásicas, cirróticas y pacientes con encefalopatía hepática (EH). La edad, sexo masculino, desnutrición, HE y cirrosis fueron predictores independientes de mortalidad.¹¹ López Pérez y colaboradores notificaron polimorfismos genéticos (rs37972 y r37973) del gen *GLCC1* y su relación con la respuesta clínica al tratamiento con esteroides y la mortalidad en 116 pacientes mexicanos con AH grave. Con base en los resultados se encontró que los polimorfismos genéticos del gen *GLCC1* modifican la mortalidad de los pacientes mestizos mexicanos pero no de la respuesta al tratamiento con esteroides.¹²

Hepatitis autoinmune

Un trabajo buscó identificar las diferencias en la evaluación de los pacientes de la gravedad de HAI en una población racialmente diversa mediante un cuestionario de enfermedad hepática crónica. Se identificó a 100 pacientes de 23 a 82 años de edad de origen blanco (76%), hispano (13%), negro (8%) y asiático (3%). Los resultados arrojaron que los hispanos refieren más síntomas de fatiga y preocupación en comparación con otras razas. Lo anterior puede afectar la calidad de vida que, junto con barreras como el estado económico, el acceso a la atención médica, la comprensión de la enfermedad y el idioma, son situaciones que pueden ayudar a la calidad de vida en estos individuos.¹³ Por otro lado, en un grupo de 310 pacientes con HAI se encontró que la depresión era tres veces más frecuente (30.8%) en comparación con controles (10.2%) y que éstos tienen mayor proporción de cirrosis. La hipótesis es que la depresión promueve la progresión de la cirrosis en personas con HAI al alterar la estructura del microbioma intestinal.¹⁴ Los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis compararon diferentes tratamientos en sobreposición de HAI con la colangitis biliar primaria (CBP). La combinación con ácido ursodesoxicólico (UDCA), corticosteroides y antimetabolitos es superior a la monoterapia con UDCA con respecto a la respuesta bioquímica y la supervivencia sin trasplante en pacientes con HAI-CBP.¹⁵ Jiang y colaboradores compararon los resultados clínicos en 3,520 pacientes con sobreposición HAI/CBP contra 57,576 individuos con CBP y 85,439 con AIH. Los pacientes con HAI/CBP tuvieron tasas significativamente más altas de choque séptico (3.6% vs. 1.8%, $p < 0.01$) en

comparación con los pacientes con CBP sola. Respecto de la comparación con personas con HAI, los sujetos con sobreposición registraron una tasa significativamente más alta de choque séptico (3.6% vs. 1.8%, $p < 0.05$) y también mayores cargos hospitalarios (\$ 61,302.80 vs. \$ 51,893.70, $p < 0.05$). Las tasas más altas de choque séptico en el grupo HAI/CBP pueden indicar un estado inmunitario alterado en estos pacientes.¹⁶

Financiamiento

No se recibió ningún financiamiento.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses para este trabajo.

Referencias

- Louissaint J, Leventhal K, Yeboah-Korang A. Use of ICD-10 codes to identify cases of idiosyncratic drug-induced liver injury in the electronic medical record. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1426.
- Björnsson H, Sverrisdóttir A, Björnsson E. Drug-induced liver injury due to chemotherapeutic agents and other cancer medications. A population based study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 1088-2020.
- Ahmed A, Glover MT, Zulfiqar M, et al. Severity of hepatic steatosis and thiopurine use increase the risk of drug induced liver injury in Crohn's disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su1858.
- Grewal J, Lenhart A, Doan A, et al. Positively wrong: non-alcoholic steatohepatitis and drug induced liver injury are associated with autoantibody positivity in patients without other autoimmune diseases in a large academic setting. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su1664.
- Ma J, Gu J, Lammert C, et al. Characterization of steroid therapy for drug-induced liver injury. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 1089.
- Amjad W, Thuluvath PJ, Mansoor MS, et al. N-acetylcysteine in non-acetaminophen induced acute liver failure: a systematic review. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1482.
- Philips C, Ganesan K, Ran M, et al. Specific gut microbiota are associated with clinical complications in severe alcoholic hepatitis and distinctive bacterial community alterations correlate with mortality and response to corticosteroid and G-CSF therapy. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 918.
- Fairfield GS, Lang S, Gao B, et al. Changes in gut microbiome in patients with alcoholic hepatitis: how disease severity correlates with reduced microbiota diversity. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su1595.
- Tornai D, Mitchell MC, McClain CJ, et al. 90-day mortality prediction of a novel score based on the combination of IL-6, IL-13 and age is superior to meld score in severe alcoholic hepatitis. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 915.
- Murag S, Adejumo AC, Dennis BB, et al. Burden of different hospital hospitalizations on outcomes of alcohol hepatitis readmissions in the United States. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1623.
- Vohra I, Attar B, Mutneja HR, et al. Temporal trends of mortality and healthcare resource utilization in acute alcoholic hepatitis: nationwide analysis 2010-2014. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1551.
- López Pérez RJ, Pérez Hernández JL, de León Rendón JL, et al. GLCC11 gene polymorphisms in mexican patients with alcoholic hepatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1627.
- Goyes DN, Campoverde Reyes KJ, Bonder A, et al. Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis from a racially diverse single center. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su1671.
- Zhou S, Zhou L, Sha BK. Depression promoted the progression of cirrhosis in autoimmune hepatitis by altering the structure of gut microbiome. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 685.
- Freedman B, Danford CJ, Patwardhan V, et al. Treatment of overlap syndromes in autoimmune liver disease: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su1668.
- Jiang Y, Chawla AK, Damiris K, et al. Concomitant primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis is associated with an increased risk of septic shock - a nationwide inpatient sample analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su1669.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO II

Descompensaciones en cirrosis: ascitis y encefalopatía

R. Contreras-Omaña

Centro de Investigación en Enfermedades Hepáticas y Gastroenterología (CIEHG)

Recibido el 24 de mayo de 2020; aceptado el 28 de junio de 2020

A continuación se revisan los trabajos más relevantes sobre este tema de los presentados en el marco del *The Liver Meeting 2019* y la *DDW 2020*.

Uno de los más interesantes es el trabajo de “prueba de concepto” de Fischer y colaboradores,¹ en el cual se evaluó la utilidad y farmacocinética de la terlipresina empleada en infusión continua y se comparó con su uso tradicional en bolos intravenosos. Se incluyó a un total de seis adultos con diagnóstico de ascitis refractaria secundaria a cirrosis hepática; estos sujetos, dentro de los tres días siguientes a la última paracentesis evacuadora, recibieron infusión continua de acetato de terlipresina a dosis inicial de 2 mg/día, que se escaló a 3 o 4 mg/día de acuerdo con la respuesta hemodinámica. La infusión se mantuvo por siete días en el ámbito hospitalario y luego por 21 días más en el domicilio del paciente. Los resultados mostraron que los valores séricos de terlipresina se mantenían constantes con todas las dosis empleadas y que la dosis meseta se alcanzó en todos los casos en las primeras dos a seis horas de iniciada la infusión. De igual modo, se documentó que las concentraciones séricas relacionadas con efectos adversos de la terlipresina fueron 10 veces menores en los pacientes que recibieron la infusión respecto de quienes reciben los bolos habituales, sin afectar la eficacia clínica. Los autores concluyeron que el uso de terlipresina en

infusión continua en pacientes con ascitis refractaria es eficaz, tiene menor costo, logra con rapidez una concentración sérica útil y alcanza concentraciones máximas con riesgo de toxicidad mucho menor en comparación con el uso de bolos intermitentes.

Otro trabajo interesante es el de Flemming y colaboradores,² en el que se evaluó el efecto que tiene la colocación de TIPS en la sobrevida libre de trasplante de pacientes cirróticos con ascitis refractaria de la vida real. En este estudio retrospectivo se incluyó a 488 individuos de enero de 2008 a diciembre de 2016, que recibieron seguimiento hasta diciembre de 2017, pareando a dos pacientes que eran objeto de paracentesis evacuadoras de alto volumen (325 LVP) por cada paciente que recibía TIPS (163). Encontraron que, luego de la colocación de TIPS, el intervalo mensual de LVP disminuyó hasta seis veces (1.39 antes del TIPS vs. 0.21 después del TIPS; IC95%, 0.20-0.22; $p < 0.001$). Hasta 80 pacientes no requirieron LVP en los seis meses siguientes y 61 nunca volvieron a necesitar paracentesis. Sin embargo, no existió diferencia en la sobrevida entre ambos grupos. Los autores concluyeron que, en pacientes de la vida real con ascitis refractaria, la colocación de TIPS se acompaña de notable mejoría en el control de la ascitis, pero no modifica la sobrevida libre de trasplante en comparación con pacientes en quienes se realiza LVP.

Correspondencia de autor: Centro Médico El Álamo. Paseo del Álamo 201, Col. Álamo Rústico, C. P. 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo. México. Tel. 7711139603. Correo electrónico: rulosfo@gmail.com (R. Contreras-Omaña)

Dado que el síndrome de disfunción circulatoria posterior a paracentesis es una de las complicaciones más temidas y frecuentes en los pacientes con cirrosis y ascitis refractaria, Kulkarni y colaboradores llevaron a cabo un metaanálisis³ en el cual compararon las distintas formas de tratamiento de dicho síndrome publicadas. Su revisión incluyó nueve estudios clínicos controlados elegidos de entre 488 publicaciones mediante sistema GRADE, con un total de 620 pacientes, en los cuales se emplearon intervenciones farmacológicas activas (albúmina, coloides, solución salina, terlipresina y midodrina) comparadas con placebo, cuyo desenlace primario fuera medir la elevación de la actividad de renina plasmática mayor o igual al 50% de la basal al día quinto o sexto posterior a la paracentesis. Su metaanálisis encontró que la evidencia, si bien de calidad moderada, muestra que el uso de midodrina por tres días es superior a otras intervenciones, con un área bajo la curva de 95.05%, contra 73.21% para albúmina y 67.45% para terlipresina. Sin embargo, la albúmina aún es ideal para prevenir los efectos adversos tanto de midodrina como de terlipresina. Los investigadores concluyeron que la midodrina por tres días fue superior a la albúmina en la prevención del síndrome de disfunción circulatoria posterior a paracentesis, aunque sugieren realizar un protocolo clínico controlado con mayor número de muestra.

En cuanto a la encefalopatía hepática (EH), poco se conoce el efecto que sobre esta descompensación tiene el uso de analgésicos opioides a dosis bajas en pacientes con cirrosis previamente compensada, además de que el consumo de este tipo de analgésicos en los pacientes cirróticos se ha incrementado desde que se describieron los efectos deletéreos que tienen los AINE en ellos. Por ello, Moon y colaboradores llevaron a cabo un estudio⁴ que incluyó sólo a pacientes cirróticos previamente compensados tomados de la base de datos nacional *IMS PharMetrics* que contiene más de 70 millones de pacientes clientes de aseguradoras privadas en Estados Unidos, y que se revisó desde enero de 2007 hasta octubre de 2015. Los usuarios de opioides se clasificaron como no crónicos (1 a 89 días) y crónicos (90 a 180 días) y recibieron seguimiento durante el año posterior al inicio de la prescripción de analgésicos. Se integró una cohorte de 6,430 pacientes con cirrosis compensada de diversas causas, de los cuales 72% no recibió opioides, 23.3% tuvo uso no crónico de ellos y 4.7% se integró con consumidores crónicos, con una media de prescripción de 155 días. En el seguimiento, el primer episodio de EH se presentó de manera más frecuente en los consumidores crónicos de opioides (6.3%) en comparación con los no crónicos (5.2%) y los no consumidores (3.3%). En el análisis multivariado, la prescripción de opioides por 1 a 89 días (HR, 1.55; IC95%, 1.15-2.08) y su prescripción por más de 90 días (HR, 1.79; IC95%, 1.03-2.99) se relacionaron en grado significativo con el riesgo de desarrollar EH. El estudio concluyó que el consumo de analgésicos opioides crónico y no crónico, en pacientes cirróticos previamente compensados, se vincula con un riesgo incrementado de EH, cualquiera que sea la dosis empleada. Si su administración es indispensable, el médico debe mantener vigilancia estrecha ante el riesgo de encefalopatía.

El último estudio es el de Singh y colaboradores,⁵ en el cual se trató de determinar si los valores séricos de amonio tienen utilidad para predecir la aparición y gravedad de EH, así como la mortalidad a 30 días, en pacientes con insuficiencia

hepática crónica-agudizada (IHCA) de manera similar a como sucede en pacientes con insuficiencia hepática aguda. Para ello se incluyó de manera prospectiva a un total de 2,473 pacientes con IHCA, de los cuales 56.5% no presentaba EH (grado A) al inicio del estudio, 31.5% tenía EH de grados I a II (definida como "disfunción cerebral" o grado B) y 12% mostraba EH de grados III a IV (definida como "falla cerebral" o grado C). Las cifras de amonio séricas mostraron ser significativamente más altas en los pacientes grado C respecto de aquéllos grado B, y ambos mayores a los grado A (media de 195 vs. 139 vs. 102 mmol/L, $p < 0.001$). Los individuos que fallecieron dentro de los 30 días tenían valores de amonio más elevados que quienes sobrevivieron (166 vs. 99.5 mmol/L, $p < 0.001$). El análisis multivariado mostró que las cifras basales de amonio sérico mayores a 143.5 mmol/L predecían mortalidad a 30 días con sensibilidad de 76% y especificidad de 82.3%, y cada punto de elevación en los valores de amonio se relacionó con incremento del riesgo de mortalidad a 30 días (OR, 4.48; IC95%, 3.57-5.62) y empeoramiento de la EH (OR, 3.52; IC95%, 1.6-7.76). Por el contrario, los pacientes que mostraron una disminución de sus cifras séricas de amonio tuvieron también mejoría en su grado de EH a los días cuarto y séptimo (delta de amonio 15% vs. 6.1%, $p < 0.05$). Los autores concluyeron que el amonio sérico es un importante predictor de riesgo de desarrollar EH, disfunción cerebral y falla cerebral en pacientes con IHCA, y que las variaciones dinámicas en sus valores a los días cuarto y séptimo se correlacionan con mortalidad o recuperación de la EH. En consecuencia, sugieren cuantificar las cifras de amonio en todo paciente con insuficiencia hepática crónica-agudizada tanto al ingreso como a los días cuarto y séptimo.

Puede resumirse lo siguiente:

El consumo de terlipresina en infusión continua intravenosa parece ser tan efectivo como los bolos habituales en pacientes con ascitis refractaria, con menor costo y bajo riesgo de efectos adversos.

La colocación de TIPS mejora la calidad de vida y reduce la necesidad de paracentesis en individuos con ascitis refractaria, pero no modifica la sobrevida libre de trasplante.

La midodrina mostró ser más efectiva que la albúmina en la prevención del síndrome de disfunción circulatoria posterior a paracentesis, aunque esto debe confirmarse en estudios prospectivos.

El consumo de analgésicos opioides, incluso a dosis bajas, altera la incidencia y gravedad del primer episodio de encefalopatía hepática en cirróticos previamente compensados.

Los valores séricos de amonio predicen falla cerebral, encefalopatía hepática y mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática crónica-agudizada, tal y como lo hacen en pacientes con insuficiencia hepática aguda.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para el presente trabajo.

Conflicto de intereses

El autor trabaja como conferencista para Schwabe Pharma de México. No declara otro conflicto de intereses.

Referencias

1. Fischer J, Markham P, Jasmohan B, et al. The pharmacokinetics of terlipressin administered as a continuous infusion in six cirrhotic patients with refractory ascites [abstract]. *Hepatology* 2019;70(1 suppl.):190A-1A.
2. Mah J, Djerboua M, Groome P, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of refractory ascites: a population-based study [abstract]. *Hepatology* 2019;70(1 suppl.):192A-3A.
3. Kulkarni AV, Kumar-Da P, Sharma M, et al. Midodrine is superior to albumin in prevention of paracentesis induced circulatory dysfunction -A systemic review and network meta-analysis [abstract]. *Hepatology* 2019;70(1 suppl.):197A-8A.
4. Moon AM, Jiang Y, Rogal SS, et al. Opioid prescriptions are associated with hepatic encephalopathy in a national cohort of privately-insured patients with compensated cirrhosis [abstract]. *Hepatology* 2019;70(1 suppl.):257A-8A.
5. Singh S, Choudhury AK, Sharma MK, et al. Ammonia level and its dynamicity in acute-on-chronic (IHCA) predicts hepatic encephalopathy (HE) and survival [abstract]. *Hepatology* 2019;70(1 suppl.):258A-9A.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO II

Trasplante hepático: tratamiento médico

I. García-Juárez*, L. C. Chávez-García

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

Recibido el 25 de mayo de 2020; aceptado el 12 de junio de 2020

El trasplante hepático ortotópico (THO) es uno de los tratamientos efectivos para la enfermedad hepática terminal (EHT), sea aguda o crónica, y para enfermedades en las que la resección hepática podría estar contraindicada.¹ Con el paso de los años han aparecido muchos avances que implican nuevas técnicas quirúrgicas, mejoras en las soluciones de preservación y cambios en los esquemas de inmunosupresión, lo que ha llevado a que el THO ya no sea un procedimiento con una mortalidad elevada, sino una técnica sistemática en muchas partes del mundo.

Se calcula que más de 80,000 procedimientos se han practicado y cerca de 2,500 se realizan en América Latina cada año.^{2,3} Hoy en día, la supervivencia de los pacientes es de 90% al primer año, > 80% a cinco años y de 60% a 10 años.⁴

Lista de espera

De acuerdo con la causa de la enfermedad, puede tener un efecto en la mortalidad en la lista de espera de un trasplante. En el estudio de Nagai y colaboradores, en la era MELD-Na (*model for end-stage liver disease*), conducido entre 2016 y 2018, los datos se obtuvieron de la base de OPTN/UNOS (*Organ Procurement and Transplantation Network/ United Network for Organ Sharing*) y la enfermedad por alcohol se

comparó con otras causas, como hepatitis C, hígado graso y afecciones colestásicas. El total de pacientes incluidos fue de 6,220 con cirrosis por alcohol, 3,815 por hígado graso, 1,613 por hepatitis C y 1,421 por enfermedades colestásicas. La mortalidad más alta se observó en pacientes con hígado graso (HR, 1.35; IC95%, 1.09-1.67; $p = 0.005$) y también se reconoció que la cirrosis hepática por alcohol tiene una mayor probabilidad de trasplante y recuperación durante el tiempo en lista de espera.⁵

Trasplante hepático por alcohol

El trasplante hepático en pacientes con hepatitis alcohólica aguda siempre representa un riesgo de recaída, pérdida del injerto y muerte. El trabajo de Im y colaboradores, en una cohorte retrospectiva del estudio ACCELERATE-AH (*American Consortium of Early Liver Transplantation for Alcoholic Hepatitis*), evaluó el patrón de consumo de alcohol después de un trasplante hepático por hepatitis alcohólica. Se integró una población de 146 trasplantes hepáticos con una mediana de seguimiento de tres años (IQR, 2-4.6) y se presentaron 17 muertes, 10 de las cuales se relacionaron con el consumo de alcohol. Se establecieron cuatro patrones de consumo de alcohol: 1, abstinencia, 71%; 2a, abstinencia/desliz tardío,

* Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, C. P. 14080, Ciudad de México, México. Tel. 01 5554870900. Correo electrónico: drinter77@gmail.com (I. García-Juárez)

6.2%; 2b, abstinencia/desliz temprano, 11%; 3, consumo temprano de sustancia, 15%; 4, consumo fluctuante temprano de sustancias, 10%. Los dos patrones tardíos se acompañaron de un riesgo incrementado de mortalidad (HR, 12.4, $p < 0.001$; HR, 5.7, $p < 0.0001$, respectivamente); en el análisis multivariado, la encefalopatía hepática (HE) (OR, 5.4, $p < 0.001$) y los antecedentes de consumo ilegal de drogas (OR, 4.7, $p = 0.03$) se relacionaron con un consumo temprano sostenido de alcohol, y el antecedente de múltiples rehabilitaciones (OR, 5.4, $p \leq 0.001$) con un consumo fluctuante.⁶

Otro estudio de Im y colaboradores evaluó los costos de los cuidados hospitalarios en trasplante hepático para hepatitis alcohólica, con una cohorte retrospectiva de un solo centro, efectuado entre 2011 y 2016. Los costos en cuidados de salud en este grupo de pacientes dependen del tiempo hospitalario y son equivalentes al grupo de pacientes muy enfermos con insuficiencia hepática crónica agudizada.⁷

Infecciones por SARS-Cov2 (COVID-19) en trasplante hepático

El grupo de los coronavirus pertenece a la familia *coronaviridae* y al orden *Nidovirales*, compuesto por una estructura de RNA (ácido ribonucleico) que se distribuye en seres humanos y animales.

En general, las infecciones por coronavirus pueden alcanzar una mortalidad del 10% a 37% según sea el tipo. En diciembre del 2019 en Wuhan, Hubei, China, un nuevo coronavirus B denominado SARS-CoV-2 se identificó como causa de un brote caracterizado por un síndrome respiratorio agudo grave llamado COVID-19 (Coronavirus Disease, 2019). El espectro clínico del COVID-19 es variable, desde un cuadro leve o asintomático que se autolimita hasta una neumonía grave y progresiva que precipita la muerte.^{8,9}

Desde los primeros informes en Wuhan se describió que los pacientes infectados (26%-33%) requieren atención en una unidad de cuidados intensivos. El 0.2% de este porcentaje está ocupado por menores de 40 años y el 15% de los mayores de 80 años muere. La mortalidad global es de 2 a 3%.⁸

El estudio de Li y colaboradores publicó la experiencia de los primeros 425 casos registrados en Wuhan, China, donde el 56% correspondió a hombres con una media de edad de 59 años. El 49% de los pacientes críticos tenía algún tipo de comorbilidad, como enfermedad cardiovascular, diabetes, neuropatía crónica y cáncer.

Otros factores identificados que incrementan esta mortalidad fueron la edad avanzada y la enfermedad renal. Hasta el momento no es claro si el inmunocompromiso es un factor protector o de riesgo en pacientes con trasplante hepático.⁹

Los trabajos publicados son casos clínicos o series de casos. Entre ellos figuran dos estudios italianos con un mayor número de pacientes que muestran que no existe una mayor morbilidad o mortalidad en individuos con trasplante hepático. En el primero, D'Antiga y colaboradores notificaron alrededor de 200 pacientes receptores de trasplante, ninguno de los cuales presentó una enfermedad pulmonar

clínica, después de tres pruebas positivas para COVID-19; esta serie de casos sugiere que los individuos inmunosuprimidos no tienen un riesgo mayor de presentar complicaciones graves comparados con la población general, tanto en niños como en adultos.¹⁰ En fecha más reciente, el grupo de Mazzaferro y colaboradores revisó a 111 receptores de trasplantes con más de 10 años de evolución y 40 receptores con menos de dos años del trasplante: seis receptores resultaron positivos, tres en cada grupo. La mortalidad en el grupo de largo tiempo fue de 3/3 (100%) pacientes, los cuales se encontraban con una inmunosupresión mínima, con una edad de 65 años, hipertensión arterial, sobrepeso, dislipidemia y diabetes. De acuerdo con esta observación, los pacientes de largo tiempo de trasplante poseen mayores comorbilidades que contribuyen a una enfermedad más grave.¹¹

Financiamiento

No se recibió financiamiento de ningún tipo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

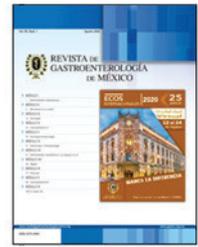
Referencias

1. Chu KK-W, Wong KH-C, Chok KS-H. Expanding for liver transplant: tumor and patient factor. *Gut Liver* 2020;14:280-85.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-485.
3. Contreras AG, McCormack L, Andraus W, et al. Current status of liver transplantation in Latin America. *Int J Surg* 2020;S1743-919:30251-X.
4. Carencio C, Assenat E, Faure S, et al. Tacrolimus and the risk of solid cancers after liver transplant: a dose effect relationship. *Am J Transplant* 2015;15:678-86.
5. Nagai S, Safwan M, Collins K, et al. Favorable waitlist outcomes in patients with alcoholic liver disease in the MELD-Na era: should prioritization of organ allocation be according to liver disease etiology. [abstract]. *Hepatology* 2019;70(1 Suppl):2A-3A
6. Im GY, Lee B, Lazar A, et al. Patterns of alcoholic use after early liver transplantation (LT) for alcoholic hepatitis (AH): implications for selection and monitoring. [Abstract]. *Hepatology* 2019;70(1 Suppl):3A-4A.
7. Im GY, Vogel A, Florman SS, et al. Healthcare cost of liver transplantation for alcoholic hepatitis. [Abstract]. *Hepatology* 2019;70(1 Suppl):4A-5A.
8. Chen ATC, Coura-Filho GB, Rehder MHH. Clinical characteristics of Covid-19 in China. *N Eng J Med* 2020;382:1860.
9. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1025-31.
10. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. the facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020;20.
11. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, et al. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:532-3.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO II

Actualidades en trasplante hepático

A. G. Contreras

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 25 de mayo de 2020; aceptado el 2 de junio de 2020

El trasplante hepático ha sido desde hace muchos años la mejor alternativa terapéutica para pacientes con enfermedad hepática terminal. Dado el beneficio observado en cientos de miles de pacientes, se han hecho múltiples esfuerzos en años recientes para expandir sus beneficios a más personas. Ejemplo de esto es el trasplante para pacientes no incluidos en los criterios de Milán o incluso para enfermos bien seleccionados con metástasis de carcinoma colorrectal irreseccable, con resultados que han propiciado el crecimiento de esta indicación para su estudio en muchos países, incluido EUA.¹ Otras indicaciones son todavía un verdadero reto, como el caso del colangiocarcinoma en el cual la supervivencia posterior al trasplante se aproxima apenas a 50% a 5.² En estos momentos de vertiginoso intercambio de conocimiento, el mundo se enfrenta a un reto mayor: intentar regresar al camino anterior, ahora que la actividad de donación y trasplantes ha disminuido de manera significativa en muchos lugares a consecuencia de la pandemia por SARS-COV2 y cuyos efectos aún no se comprenden.

Quizá el regreso pueda tener lugar en condiciones muy controladas, como sucede en el caso de los donantes vivos. El trasplante hepático de donador vivo ha sido una herramienta crucial para acortar la brecha entre la gran demanda y la escasa oferta de órganos provenientes de donadores

fallecidos y cuyos resultados son equiparables y tal vez superiores en algunos puntos respecto de la donación cadavérica. En una revisión, los investigadores de la Universidad del Sur de California en Los Ángeles examinaron los resultados de 4,197 trasplantes de donadores vivos y los compararon con 74,046 trasplantes de donador fallecido y encontraron que, a pesar del mayor número de complicaciones biliares en los trasplantes provenientes de donadores vivos, los pacientes tenían menor tiempo de espera para el trasplante, menor MELD (*model of end stage liver disease*) al momento del trasplante y menor riesgo de infecciones.³ En otro estudio de la Universidad de Toronto también se documentó menor tiempo de espera y menor MELD al momento del trasplante y, a pesar de que la tasa de retrasplante fue mayor en los receptores de donador vivo (6.7% vs. 2.5%), la supervivencia de los pacientes a 10 y 15 años fue significativamente superior (73% vs. 57% y 66.6% vs. 53.4%).⁴

Desde hace varios años, algunos centros han empezado a utilizar el abordaje laparoscópico para la hepatectomía del donador vivo y han demostrado que es un procedimiento seguro en centros de alto volumen. Un estudio de la Universidad de Sungkyunkwan de Corea analizó los resultados relacionados con los dos tipos diferentes de abordajes (abierto vs. laparoscópico) en una población de 119 pacientes, con

Correspondencia de autor: Héroes de Padierna 177-3, Col. San Jerónimo Lídice, C. P. 10200, CDMX, México. Tel: 5538581034.
Correo electrónico: alancontrerasmd@yahoo.com (A. G. Contreras)

énfasis en la regeneración en el volumen hepático residual y las complicaciones. Las únicas diferencias significativas que identificaron en ambos grupos fueron que la operación laparoscópica duraba más y tenía menor cantidad de sangrado, si bien la regeneración y complicaciones fueron equiparables en ambos grupos.⁵ Es conocido que los centros que tienen un mayor volumen de ciertos procedimientos obtienen mejores resultados. Sin embargo, los centros de muy alto volumen pueden aceptar a pacientes y riesgos que normalmente no se aceptarían en centros de bajo volumen por aversión a un efecto negativo en sus resultados, por ejemplo los pacientes con hiponatremia grave que estarían en riesgo de mielinólisis pontina posterior al trasplante. Sin embargo, son los centros de alto volumen los que quizá incluyen a estos pacientes para trasplante, y su experiencia con esos pacientes dictan conductas posteriores. En un centro de alto volumen de Nueva York se aplicó una forma de controlar la hiponatremia en los enfermos al momento del trasplante de hígado que incluía la suspensión de diuréticos y la infusión de albúmina en personas con sodio sérico menor de 125 y más de 24 h para el trasplante hasta la admisión en una unidad de cuidados intensivos y administración de tratamiento de reemplazo renal continuo si el trasplante se practicaba en las 24 h siguientes, así como vigilancia continua durante el trasplante y el transoperatorio inmediato con administración de soluciones hipotónicas si se incrementaba en grado significativo el delta sodio. Cuando se revisó el resultado en comparación con un grupo de pacientes similares antes de la aplicación del protocolo, el trasplante hepático posterior a las intervenciones instituidas arrojó un número significativamente menor de episodios neurológicos luego del trasplante.⁶

No obstante, se desconoce si el acceso al trasplante hepático para un paciente determinado es igual en centros que tienen diferente volumen, sobre todo en lugares donde la asignación de órganos se determina por listas de espera regional basadas en la gravedad. Con el objeto de conocer las diferencias de tiempo de espera y resultados con trasplante hepático entre centros de distintos volúmenes de trasplante hepático, se revisó la base de datos de UNOS (*United Network for Organ Sharing*) en la que se incluyó a 89 198 pacientes trasplantados en un periodo de 15 años y se dividió a los centros en volumen bajo (< 72/año), medio (71-104) y alto (> 104/año). Los centros de volumen medio tuvieron la mejor supervivencia a los 30 días y al año aunque muy similar (90.2% vs. 89.6% y 89.5%). La falta de beneficio en los centros de alto volumen se relaciona con pacientes más añosos y más enfermos, así como la mayor utilización de donadores con criterios extendidos. Resultó interesante que el tiempo de espera en la lista fuera menor en los centros de alto volumen tanto como los episodios de rechazo el primer año luego del trasplante.⁷

Esto cobra particular importancia dado que por mucho tiempo se pensó que el rechazo agudo en el primer año posterior al trasplante no tenía efecto en la supervivencia a largo plazo y uno de los factores pronósticos más importantes para la pérdida de un trasplante hepático era la presencia de hepatitis C. Investigadores de las universidades de Miami, Pennsylvania y Northwestern revisaron la base de datos de UNOS y analizaron todos los trasplantes efectuados de enero del 2013 a diciembre del 2018 con el objeto de evaluar la tendencia por hepatitis C posterior a la aparición de

los nuevos antivirales y el efecto actual de rechazo agudo en el primer año luego del trasplante. Se observó que la proporción de trasplantes realizados por virus de hepatitis C ha disminuido de forma significativa de 40% en el año 2013 a 21.3% en el 2018. Aunque la proporción de sujetos que experimentaron un episodio de rechazo agudo durante el primer año no cambió en el tiempo de estudio (12% en 2013 y 12.7% en 2018), se evidenció la presencia de éste como un factor de riesgo muy importante vinculado con la pérdida del injerto y supervivencia del paciente tanto en el análisis univariado como en el multivariado, que además se ha incrementado con el tiempo.⁸

Se desconoce si un episodio de rechazo agudo en el primer año posterior al trasplante podría afectar por igual la sobrevida de un paciente con dos injertos diferentes cuando un paciente recibe otro órgano además del hígado. Sin embargo, se ha conjeturado acerca de un efecto “protector” que podría tener el hígado sobre otro injerto. Ejemplo de ello es el hallazgo de investigadores de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, que revisaron la experiencia de los 47 trasplantes combinados de hígado y corazón practicados en su centro desde 1992 hasta el año pasado. Los pacientes se emparejaron en una proporción de 1:1 con receptores de trasplante de corazón aislados similares en edad, género, comorbilidades preoperatorias e indicación de trasplante de corazón y encontraron que la supervivencia a 1, 5, 10 y 15 años fue similar y la función cardiaca comparable. Sin embargo, como dato muy notorio, la sobrevida libre de rechazo y la carga de la vasculopatía de la arteria coronaria fueron significativamente menores en los sujetos con trasplante combinado (15% y 29% a 1 y 5 años, respectivamente, 40% y 53% para los pacientes con tan sólo trasplante cardiaco). Este estudio resalta los excelentes resultados a largo plazo para los pacientes con trasplante combinado de corazón y riñón.⁹

Con los avances en la técnica quirúrgica y los cuidados anestésicos y perioperatorios, los trasplantes simultáneos de varios órganos han aumentado con el tiempo. Se calcula que alrededor del 10% de los trasplantes de hígado efectuados en la actualidad requiere un trasplante renal al mismo tiempo. Uno de los desenlaces más comunes en el trasplante combinado de hígado y riñón es el retraso del funcionamiento en el injerto renal, que se ha señalado como un factor importante en la supervivencia global en esta población de pacientes. Investigadores de la Universidad de Indiana han propuesto retrasar el trasplante renal el tiempo suficiente para que el paciente se recupere de las primeras horas tras la reperusión del trasplante hepático y disminuir el considerable requerimiento de vasopresores en algunos pacientes. En una revisión reciente en la que se postergó el trasplante renal y se dejó el injerto renal conectado a una bomba de perfusión hipotérmica hasta 40 ± 12 h después del trasplante hepático, se observó que ningún paciente presentó retraso de la función del injerto renal y que la función renal de estos pacientes a largo plazo fue similar cuando se comparó con pacientes similares que habían requerido sólo trasplante renal, además de demostrar que los riñones pueden trasplantarse con una isquemia fría prolongada hasta de dos días.¹⁰

Financiamiento

El autor no recibió ningún financiamiento para la elaboración de este manuscrito.

Conflicto de intereses

El autor no tiene ningún conflicto de intereses que declarar.

Referencias

1. Ruffolo LI, Dokus K, Larye M, et al. Living donor liver transplantation for unresectable liver confined colorectal liver metastases: a North American Experience. American Transplant Congress, 2020 may 30-June 4; Philadelphia, PA. 149.
2. Ziogas IA, Hickman LA, Matsuoka LK, et al. Graft survival after liver transplantation for patients with cholangiocarcinoma. American Transplant Congress, 2020 may 30-June 4; Philadelphia, PA. 250.
3. Barbetta A, Aljehani M, KIM M, et al. Adult living donor liver transplantation results in superior patient and graft survival when compared to deceased donor liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. American Transplant Congress, 2020 may 30-June 4; Philadelphia, PA. 368.
4. Goto T, Reichman T, Sapisochin G, et al. Living donor liver transplantation demonstrated superiority to deceased donor transplantation after adult-to-adult liver transplantation in cumulative single-center retrospective cohort study of 19 years. American Transplant Congress, 2020 may 30-June 4; Philadelphia, PA. 367.
5. Kim J, Yang J, Rhu J, et al. A comparison study of liver regeneration in laparoscopic versus open right hemihepatectomy for adult living donor liver transplantation. American Transplant Congress, 2020 may 30-June 4; Philadelphia, PA. A-096.
6. Crismale JF, Huisman T, Deshpande R, et al. A multidisciplinary protocol for the management of hyponatremia at the time of liver transplantation is associated with reduced post-transplant neurologic complications. American Transplant Congress, 2020 may 30-June 4; Philadelphia, PA. 373.
7. Bailey MD, Godfrey EL, Frankel WC, et al. A data-driven approach to defining the volume-outcome relationship in liver transplantation. American Transplant Congress, 2020 may 30-June 4; Philadelphia, PA. 415.
8. Bittermann T, Goldberg DS, Levitsky J. Acute rejection in liver transplant recipients is a rising predictor of death and graft failure in the recent era of declining hepatitis C virus. American Transplant Congress, 2020 may 30-June 4; Philadelphia, PA. 152.
9. Steadman JA, Stulak JM, Clavell AL, et al. Combined heart-liver transplantation has excellent long-term outcomes. American Transplant Congress, 2020 may 30-June 4; Philadelphia, PA. B-253.
10. Ekser B, Taber-Hight E, Mihaylov P, et al. Delayed kidney transplant (KT) up to 2 days in combined liver-kidney transplantation (CLKT) offers similar renal function as KT alone: comparison analysis with mate kidneys. American Transplant Congress, 2020 may 30-June 4; Philadelphia, PA. 260.