



# Clínicas Mexicanas de *Gastroenterología*

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Editores huéspedes:  
Ignacio García Juárez  
Liz Toapanta Yanchapaxi

Volumen 7

Trasplante hepático.  
Una guía práctica



Editorial Alfil

**Clínicas Mexicanas de Gastroenterología**

**Número 7**

**TRASPLANTE HEPÁTICO.  
UNA GUÍA PRÁCTICA**





**Clínicas Mexicanas de Gastroenterología**

Número 7

# **Trasplante hepático. Una guía práctica**

**Editor:**

**Acad. Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**

Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Maestro y Doctor en Ciencias por parte de la Facultad de Medicina de la UNAM. Posdoctorado y *Fellow* en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el *Massachusetts General Hospital* y la Universidad de Harvard en Boston, EUA. Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Tutor de Maestría y Doctorado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la UNAM. Profesor Titular de la asignatura de Gastroenterología de Pregrado en la Universidad Panamericana. Investigador Nacional del SNI Nivel 3 por parte de CONACYT. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México y de la *International Organization of Inflammatory Bowel Disease*. Fundador y primer Director General del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México (GAICUM). Fundador y primer Presidente de la *Pan American Crohn and Colitis Organization* (PANCCO).



**Trasplante hepático. Una guía práctica**

Todos los derechos reservados por:

© 2023 Editorial Alfil, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael

06470 Ciudad de México

Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57

e-mail: [alfil@editalfil.com](mailto:alfil@editalfil.com)

[www.editalfil.com](http://www.editalfil.com)

ISBN 978–607–741–349–3

Dirección editorial:

**José Paiz Tejada**

Revisión editorial:

**Berenice Flores, Irene Paiz**

Ilustración:

**Alejandro Rentería**

Diseño de portada:

**Arturo Delgado**

Impreso por:

Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.

Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos

03800 Ciudad de México

15 de julio de 2023

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

**Editores huéspedes:  
Dr. Ignacio García Juárez**

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

**Dra. Liz Toapanta Yanchapaxi**

Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutri-  
ción “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México.



### AUTOR

#### **Acad. Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**

Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Maestro y Doctor en Ciencias por parte de la Facultad de Medicina de la UNAM. Posdoctorado y *Fellow* en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el *Massachusetts General Hospital* y la Universidad de Harvard en Boston, EUA. Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Tutor de Maestría y Doctorado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la UNAM. Profesor Titular de la asignatura de Gastroenterología de Pregrado en la Universidad Panamericana. Investigador Nacional del SNI Nivel 3 por parte de CONACYT. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México y de la *International Organization of Inflammatory Bowel Disease*. Fundador y primer Director General del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México (GAICCUM). Fundador y primer Presidente de la *Pan American Crohn and Colitis Organization* (PANCCO).

## **EDITORES HUÉSPEDES**

### **Dr. Ignacio García Juárez**

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

*Capítulos 2, 15, 20, 23, 25*

### **Dra. Liz Toapanta Yanchapaxi**

Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México.

*Capítulos 2, 14, 15, 20, 23, 25*

## **COLABORADORES**

### **Dr. Enrique Adames**

Profesor de Gastroenterología y Hepatología. Departamento de Medicina, Universidad de Panamá.

*Capítulo 22*

### **Dr. Jonathan Aguirre Valadez**

Médico Internista, Gastroenterólogo y Hepatólogo Miembro del Comité Interno de Trasplantes de Órganos y Tejidos del Hospital Ángeles Pedregal. Miembro de la Asociación Mexicana de Hepatología y de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado.

*Capítulo 16*

### **Dr. Mauricio Castillo Barradas**

Gastroenterólogo y Hepatólogo. Servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS. Hospital Ángeles Lindavista. Profesor de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM.

*Capítulo 21*

### **Dra. Graciela Elia Castro Narro**

Jefa de Trasplante del Hospital Médica Sur. Adscrita al Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

*Capítulos 3, 12*

### **Dra. Eira Cerda Reyes**

Jefa de Coordinación Académica, Hospital Central Militar.

*Capítulo 3*

**Dr. Ignacio Chávez**

Médico Internista, Gastroenterólogo, Hepatólogo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

*Capítulo 14*

**Dra. Jacqueline Córdova Gallardo**

Servicio de Cirugía General, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”,

*Capítulo 9*

**Dr. Rodrigo Cruz Martínez**

Médico adscrito al Departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

*Capítulos 1, 7*

**Dra. Jennifer M. Cuéllar Rodríguez**

Bethesda, Maryland, EUA.

*Capítulo 10*

**Dr. Javier Díaz Ferrer**

Departamento del Aparato Digestivo, Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins”, EsSalud. Lima, Perú. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. Clínica Internacional San Borja. Lima, Perú

*Capítulo 19*

**Dr. Orlando Emmanuel Falcón Antonio**

Departamento del Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

*Capítulo 27*

**Dr. Óscar A. Fernández García**

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

*Capítulo 10*

**Dra. Nayelli Cointa Flores García**

Médica adscrita al Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

*Capítulo 13*

**Dra. Karina Flores Marín**

Servicio de Hepatología, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

*Capítulo 9*

**Dra. Perla Denice Flores Rangel**

Adscrita al Hospital Regional Militar de Alta Especialidad, Monterrey, N. L.

*Capítulo 3*

**Dr. Armando Gamboa Domínguez**

Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

*Capítulo 18*

**Dr. Mario César García Alanís**

Psiquiatría de Enlace, Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, CDMX, México.

*Capítulo 4*

**Dr. Francisco Isaí García Juárez**

Médico Internista, Gastroenterólogo. Residente del Curso de Alta Especialidad en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, UNAM. Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

*Capítulo 8*

**Dra. Brenda Gómez Gómez**

Departamento de Infectología, Hospital ABC, Campus Observatorio.

*Capítulo 24*

**Dra. Hilda Gutiérrez Velázquez**

Anestesióloga, Algóloga, Paliativista. Universidad Militar, Nueva Granada, Bogotá, Colombia. Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

*Capítulo 14*

**Dra. Irma Hoyo Ulloa**

Departamento de Infectología, Hospital ABC, Campus Observatorio.

*Capítulo 24*

**Dr. José Jessurun**

Departamento de Patología, Hospital Cornell. Nueva York, EUA.

*Capítulo 27*

**Dr. Eric Kauffman Ortega**

Departamento de Gastroenterología, Clínica de Hígado y Trasplante Hepático, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

*Capítulo 5*

**Dra. Nathalie Khoury**

Sección de Gastroenterología y Hepatología, Departamento de Medicina Interna, *University of Nebraska Medical Center. Assistant Professor of Medicine.*  
*Capítulo 26*

**Dra. Estefanía Liza Baca**

Departamento del Aparato Digestivo, Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins”, EsSalud. Lima, Perú.  
*Capítulo 19*

**Dr. Carlos Moctezuma Velázquez**

Médico Internista, Gastroenterólogo, Hepatólogo. Hospital Ángeles Acoxta, CDMX.  
*Capítulo 11*

**Dr. Miquel Navasa**

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. Exjefe de la Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clinic de Barcelona.  
*Capítulo 17*

**Dr. Marco A. Olivera Martínez**

Sección de Gastroenterología y Hepatología, Departamento de Medicina Interna, *University of Nebraska Medical Center. Professor of Medicine. Michael F. Sorrell Distinguished Chair in Internal Medicine.*  
*Capítulo 26*

**Dra. Victoria Jaqueline Ornelas Arroyo**

Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.  
*Capítulo 12*

**Dr. Víctor Manuel Páez Zayas**

Médico Gastroenterólogo y Hepatólogo, adscrito al Servicio de Trasplante del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.  
*Capítulo 8*

**Dra. Catherine Parmentier**

*Ajmera Transplant Centre, Multiorgan Transplant Department, University Health Network, Toronto General Hospital, Ontario, Canadá.*  
*Capítulo 7*

**Dra. Juanita del Socorro Pérez Escobar**

Adscrita al Servicio de Gastroenterología–Hepatología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.  
*Capítulo 6*

**Dr. Faruq Pradhan**

Sección de Gastroenterología y Hepatología, Departamento de Medicina Interna.  
*University of Nebraska Medical Center. Assistant Professor of Medicine.*  
*Capítulo 26*

**Dra. Érika Faride Rodríguez Aguilar**

Departamento de Trasplantes, Centro Médico Naval. Encargada del Programa de  
Trasplante Hepático. Ciudad de México.  
*Capítulo 17*

**Dr. José de Jesús Rodríguez Andoney**

Clínica de Hipertensión Pulmonar, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición “Salvador Zubirán”.  
*Capítulo 23*

**Dr. Mario Vilatobá Chapa**

Jefe del Departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición “Salvador Zubirán”.  
*Capítulo 1*

---

---

# Contenido

---

<b>Prefacio</b> .....	<b>XVII</b>
<i>Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
<b>Prólogo</b> .....	<b>XIX</b>
<i>Ignacio García Juárez, Liz Toapanta Yanchapaxi</i>	

## **SECCIÓN I. DONACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO**

<b>1. Donación de órganos y trasplante hepático en México</b> .....	<b>3</b>
<i>Mario Vilatobá Chapa, Rodrigo Cruz Martínez</i>	
<b>2. Donante vivo en un programa de trasplante hepático</b> .....	<b>9</b>
<i>Liz Toapanta Yanchapaxi, Ignacio García Juárez</i>	

## **SECCIÓN II. SELECCIÓN, EVALUACIÓN Y MANEJO EN LA LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE**

<b>3. El candidato potencial a trasplante hepático: uso de predictores de desenlace y escalas para el pronóstico de cirrosis hepática</b> .....	<b>17</b>
<i>Perla Denice Flores Rangel, Eira Cerda Reyes, Graciela Elia Castro Narro</i>	
<b>4. La psiquiatría en el programa de trasplante hepático: consumo de alcohol, tabaco y otras drogas</b> .....	<b>31</b>
<i>Mario César García Alanís</i>	

<b>5. Desnutrición y fragilidad: diagnóstico, impacto y manejo en el candidato a trasplante hepático</b> .....	<b>53</b>
<i>Eric Kauffman Ortega</i>	
<b>6. Prehabilitación y cuidados generales del paciente en lista de espera para trasplante hepático</b> .....	<b>61</b>
<i>Juanita del Socorro Pérez Escobar</i>	
<b>7. Trasplante combinado de órganos</b> .....	<b>69</b>
<i>Catherine Parmentier, Rodrigo Cruz Martínez</i>	
<b>8. Trasplante hepático en pacientes con falla hepática aguda</b> ..	<b>75</b>
<i>Víctor Manuel Páez Zayas, Francisco Isai García Juárez</i>	
<b>9. Insuficiencia hepática aguda sobre crónica y manejo de la falla hepática aguda sobre crónica del paciente con cirrosis críticamente enfermo</b> .....	<b>87</b>
<i>Karina Flores Marín, Jacqueline Córdova Gallardo</i>	
<b>10. Infecciones en el candidato a trasplante hepático: de las hepatitis virales a los gérmenes resistentes a múltiples fármacos</b> .....	<b>107</b>
<i>Óscar A. Fernández García, Jennifer M. Cuéllar Rodríguez</i>	
<b>11. Trasplante hepático para tumores malignos</b> .....	<b>115</b>
<i>Carlos Moctezuma Velázquez</i>	
<b>12. Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica y su impacto en la lista de espera de trasplante hepático</b> ...	<b>125</b>
<i>Graciela Elia Castro Narro, Victoria Jaqueline Ornelas Arroyo, Juanita Pérez Escobar</i>	
<b>13. ¿Cuándo sacar a un paciente de la lista de espera de trasplante?</b> .....	<b>133</b>
<i>Nayelli Cointa Flores García</i>	
<b>14. Cuidados paliativos en el candidato a trasplante hepático: guía para el gastroenterólogo</b> .....	<b>139</b>
<i>Hilda Gutiérrez Velázquez, Ignacio Chávez, Liz Toapanta Yanchapaxi</i>	

### **SECCIÓN III. CUIDADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

<b>15. Manejo del trasplante hepático y desenlaces a corto y a largo plazos</b> .....	<b>149</b>
<i>Liz Toapanta Yanchapaxi, Ignacio García Juárez</i>	
<b>16. Opciones de inmunosupresión en el trasplante hepático</b> ....	<b>161</b>
<i>Jonathan Aguirre Valadez</i>	

<b>17. El sistema inmunitario en el trasplante hepático: rechazo e inmunotolerancia</b> .....	<b>173</b>
<i>Érika Faride Rodríguez Aguilar, Miquel Navasa</i>	
<b>18. Histopatología del trasplante de hígado</b> .....	<b>185</b>
<i>Armando Gamboa Domínguez</i>	
<b>19. Rechazo del trasplante hepático. Diagnóstico y manejo</b> ....	<b>195</b>
<i>Javier Díaz Ferrer, Estefanía Liza Baca</i>	
<b>20. Recurrencia de la enfermedad autoinmunitaria: diagnóstico, manejo y qué hacer con la enfermedad de novo</b> .....	<b>203</b>
<i>Liz Toapanta Yanchapaxi, Ignacio García Juárez</i>	
<b>21. Recurrencia después del trasplante: desde enfermedad por hígado graso asociado a disfunción metabólica hasta hepatitis virales</b> .....	<b>213</b>
<i>Mauricio Castillo Barradas</i>	
<b>22. Malignidad de novo después del trasplante hepático: prevención y estrategias de manejo</b> .....	<b>225</b>
<i>Enrique Adames</i>	
<b>23. Riesgo cardiovascular después del trasplante hepático</b> .....	<b>235</b>
<i>Liz Toapanta Yanchapaxi, José de Jesús Rodríguez Andoney, Ignacio García Juárez</i>	
<b>24. Infecciones en el trasplante hepático</b> .....	<b>243</b>
<i>Irma Hoyo Ulloa, Brenda Gómez Gómez</i>	
<b>25. Salud sexual y reproductiva en los pacientes con trasplante</b>	<b>257</b>
<i>Liz Toapanta Yanchapaxi, Ignacio García Juárez</i>	
<b>26. Retrasplante hepático</b> .....	<b>269</b>
<i>Marco A. Olivera Martínez, Nathalie Khoury, Faruq Pradhan</i>	
<b>27. Patología del trasplante hepático</b> .....	<b>277</b>
<i>Orlando Emmanuel Falcón Antonio, José Jessurun</i>	
<b>Índice alfabético</b> .....	<b>295</b>



---

---

## Prefacio

---

*Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho*  
*Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología*

Es un placer compartir con todos los miembros de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) una serie de libros titulados *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología* que se publicarán de manera mensual durante el año 2023 con el fin de actualizar los últimos desarrollos en el conocimiento para cada uno de los tópicos en la gastroenterología, la cual está conformada por un total de 11 obras, que son:

- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Avances en endoscopia terapéutica del aparato digestivo.
- Gastroenterología enfocada en pediatría.
- Principales procedimientos quirúrgicos.
- Cáncer de tubo digestivo, vías biliares y páncreas.
- Neurogastroenterología y motilidad gastrointestinal.
- Trasplante hepático: una guía práctica.
- Hepatología clínica.
- Nutrición y enfermedades gastrointestinales.
- Microbiota y microbiomaterapia en gastroenterología.
- Pancreatitis y neoplasias pancreáticas.

Esta serie de las *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología* está desarrollada por expertos en cada una de las áreas de la gastroenterología y va dirigido a estudiantes de medicina, residentes de la especialidad de gastroenterología y sus altas especialidades, médicos internistas, pediatras, gastroenterólogos, cirujanos, nutriólogos y otras áreas afines a la especialidad.

Además, quiero mencionarles que el *slogan* de la Asociación Mexicana de Gastroenterología en el año 2023 de mi presidencia es “Academia y Ciencia”, en donde la academia es una institución como la AMG que realiza colectivamente diversas actividades de educación médica continua y, por otro lado, la ciencia, que es una rama del saber humano constituida por el conjunto de conocimientos objetivos y verificables sobre una materia determinada, en este caso la gastroenterología, cuyos resultados son obtenidos mediante la observación y la experimentación, así como la verificación de hipótesis a través del uso de una metodología científica para la generación de nuevos conocimientos. Ambas van de la mano en el progreso del avance científico y poder transmitir el conocimiento a futuras generaciones debido a los importantes avances en la medicina.

Finalmente, agradezco a todos los editores invitados y autores a nivel nacional e internacional de las diferentes Clínicas por toda su dedicación, entusiasmo y esfuerzo en el desarrollo de esta serie de libros que seguramente tendrán un impacto en la actualización del conocimiento médico, con el fin común de que nuestros pacientes sean beneficiados en la atención diagnóstica y terapéutica oportuna, así como mejorarles su calidad de vida en cada uno de los padecimientos de la gastroenterología.

---

---

## Prólogo

---

*Ignacio García Juárez, Liz Toapanta Yanchapaxi*

Las enfermedades del hígado, en especial la cirrosis, son un problema de salud pública; representan una de las primeras causas de muerte en el mundo y en México; por lo tanto, el tratamiento de elección en una etapa avanzada de la cirrosis es el trasplante hepático.

Desde los primeros trasplantes realizados a nivel mundial y con los cambios observados en la última década cada vez tenemos más y diversas especialidades involucradas en el manejo perioperatorio, así como a largo plazo de los pacientes beneficiados del procedimiento. Hemos sido testigos de la evolución de los diferentes esquemas de los inmunosupresores, mejoras en las diferentes técnicas quirúrgicas, en la calidad de vida, la supervivencia global e incluso en la posibilidad de la concepción después del trasplante. Cada día la vida de los pacientes trasplantados se llena de nuevas oportunidades, similares a las de la población no trasplantada, con una esperanza de vida de más de 10 años, y todo esto es posible gracias al increíble altruismo de los donadores, ya que sin ellos y sus familias ninguno de estos avances sería posible en nuestro país y en el mundo.

La obra que se presenta a continuación está formada por una recopilación de los tópicos más relevantes y representativos en trasplante, desarrollados por diferentes especialistas con amplia experiencia en el área que han plasmado sus conocimientos de forma dinámica, actualizada y concisa a fin de resaltar los puntos más relevantes en cada uno de los temas, con el objetivo de tener una aplicabilidad en la clínica diaria.



# **Sección I**

---

---

## **Donación y trasplante hepático**

---



---

# Donación de órganos y trasplante hepático en México

---

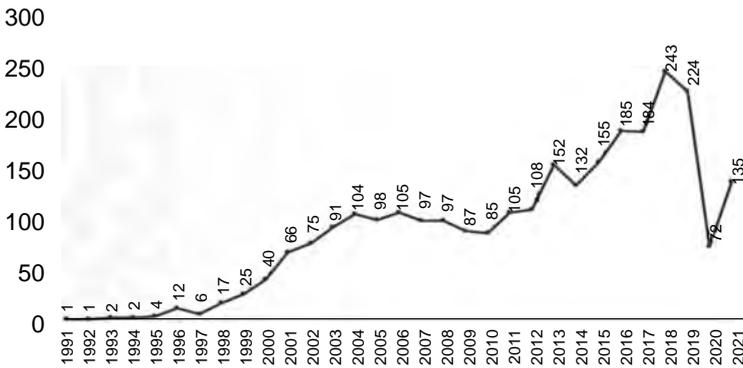
*Mario Vilatobá Chapa, Rodrigo Cruz Martínez*

## INTRODUCCIÓN

El primer trasplante hepático (TH) se realizó en 1963<sup>1</sup> y el primer TH exitoso en 1967.<sup>2</sup> En 1983 el TH fue aceptado como una medida terapéutica bien establecida en EUA y dejó de ser considerado un procedimiento experimental en los Institutos Nacionales de Salud de ese país.<sup>3</sup> Son muchas las razones por las que se tuvo que esperar casi 20 años para consolidar el TH como el mejor tratamiento para la enfermedad hepática terminal aguda o crónica. Las técnicas quirúrgicas, el cuidado perioperatorio, el banco de sangre, las soluciones de preservación y lograr que el injerto no fuera rechazado fueron los aspectos primordiales. Esto último se logró con la aparición de la ciclosporina en 1980.<sup>4</sup>

El primer TH en México lo realizó en 1985 un grupo encabezado por el Dr. Héctor Orozco y el Dr. Héctor S. Diliz en el entonces Instituto Nacional de la Nutrición, y el primer TH exitoso se reportó en 1988 en la misma institución.<sup>5</sup> Después de esta fecha fueron escasos los trasplantes que se realizaron, pero poco a poco fueron surgiendo grupos interesados en este procedimiento.

En 1991 se inició el registro anual de TH en México. De 2003 a 2012 el número de TH realizados presentó una meseta de 100 TH/año aproximadamente, en diferentes instituciones del país. A partir de 2013 el número se incrementó a 150 y en 2018 y 2019 la cifra de TH llegó a 243 y 224, respectivamente. Estos dos años fueron los mejores en cuanto al número de trasplantes en el país. Desafortunadamente, el número cayó a 72 en 2020, debido a la pandemia por COVID-19. En 2021 se observó una clara recuperación, con un total de 131 pacientes con TH



**Figura 1–1.** Trasplante hepático en México por año. Tomada del Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes. Corte al 3 de enero de 2022.

(figura 1–1). Aunque en 2018 se llegó a 243 trasplantes hepáticos, este número continúa siendo muy bajo si se considera que en México la cirrosis es una de las principales causas de muerte en la población económicamente activa (de 16 a 65 años) ([www.salud.gob.mx](http://www.salud.gob.mx)). Al comparar estas cifras con lo que se realiza en países como EUA o de la Unión Europea, los números son infinitamente menores. En EUA se realizaron 9 236 TH en 2021 con una lista de espera de 11 390 pacientes ([www.unos.com](http://www.unos.com)), y en la Unión Europea se realizan más de 7 000 TH por año, con una lista de espera de 17 000 pacientes ([www.eltr.com](http://www.eltr.com)).

Si se analiza lo que ha ocurrido con el TH en los países latinoamericanos, el número de TH por millón de habitantes (PMH) en México es de los más bajos en la región. En México en 2004 la relación de TH PMH era de 0.9, pero en Argentina, Chile, Brasil y Colombia la relación era de 4 a 6 TH PMH.<sup>6</sup> Diez años después, en 2014, en otra publicación del TH en Latinoamérica se observó que en esos países la cifra se incrementó a 10 TH PMH y en México se mantuvo prácticamente estable en 1 TH PMH.<sup>7</sup>

Las causas por las que el TH no ha aumentado en el país son múltiples. La manera como está estructurado el sistema de salud es complicada y no ha permitido un esfuerzo único para incrementar el número de donantes fallecidos y, por lo tanto, el número de trasplantes. Cada institución (Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS], Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado [ISSSTE], Secretaría de Salud [SSA], hospitales privados, Hospital de PEMEX, Servicios de Salud del Estado, servicios de salud universitarios, Secretaría de la Defensa Nacional) realiza su inversión para el programa de trasplantes. Como era de esperarse, durante muchos años el único trasplante de órganos sólidos que existió en México fue el trasplante renal, el cual se pudo mantener porque 75% de este tipo de trasplantes son de donante vivo. México es el segundo país

en Latinoamérica con más trasplantes renales, pero cuando se consideran únicamente los trasplantes de donante fallecido la cifra es de 3.3 trasplantes renales PMH, lo cual coloca al país muy por debajo de otros. Por ejemplo, Puerto Rico tiene 30.8 trasplantes PMH, Uruguay 18.2, Argentina 12.3, Colombia 10.7, Chile 8.1, Brasil 6.2 y Costa Rica 4.2.<sup>8</sup>

Además de la fragmentación del sistema de salud, la dependencia de un donante vivo en el trasplante renal no ha permitido la formación de una adecuada estructura nacional para el trasplante de donante cadavérico, y aunque existen trasplante hepáticos de donante vivo, en México esto sólo representa 10% y ocurre principalmente entre un adulto y un paciente pediátrico.

Además del bajo número de TH PMH, su regulación es deficiente. El Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) ayuda a coordinar, pero no tiene autoridad para asignar órganos. Por ley, el comité de trasplantes de cada hospital donde surge un donante decide a quién se le debe asignar un órgano. Si existe un donante en un hospital del IMSS, primero se asignará a un hospital con receptores del IMSS, aunque el paciente más grave se encuentre en un hospital de otra institución.

Por otro lado, cada institución a la que se le asigna un órgano decide en qué paciente trasplantarlo.

No es obligatorio utilizar la puntuación del modelo de enfermedad hepática terminal (MELD: *model for end-stage liver disease*) o MELD–Na. Hasta el día de hoy los resultados de los diferentes centros de trasplantes en México no se conocen, ya que no es obligatorio reportar los resultados; solamente en publicaciones aisladas de la literatura nacional o internacional es posible encontrar resultados.<sup>9–15</sup>

No hay criterios estandarizados para todas las instituciones acerca de quién debe recibir un trasplante y quién no; por ejemplo, ¿a quién se le da prioridad?, ¿se debe de usar el MELD/la puntuación de enfermedad hepática terminal pediátrica?, criterios sobre el carcinoma hepatocelular, exclusiones del MELD, asignación en insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF), etc. Solamente en el caso de urgencia nacional ha existido una adecuada organización para una asignación prioritaria en estos casos.

A pesar de que se llevan a cabo muy pocos TH en el país, existen más de 70 centros con licencia para realizarlos, lo cual no permite concentrar en sólo algunos hospitales este procedimiento tan complicado para reunir recursos tanto humanos como económicos y tener un control más estricto de los donantes y los pacientes sometidos a trasplante. En los últimos cinco años se han reportado muy pocos hospitales en México que realizan más de cinco TH ortotópico por año. En 2019 50% de los TH se realizaron en cinco centros, por lo que no tiene mucho sentido tener más de 70 centros autorizados para realizar este procedimiento<sup>16</sup> (cuadro 1–1).

**Cuadro 1–1. Primeros cinco centros de trasplante hepático en México**

<b>Trasplante hepático total anual, 2019</b>				
<b>Lugar</b>	<b>Establecimiento</b>	<b>Entidad federativa</b>	<b>Institución</b>	<b>Total</b>
1	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"	CDMX	SSA	49
2	Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"	CDMX	ISSSTE	26
3	UMAE Hospital de Especialidades N° 25	Nuevo León	IMSS	16
4	UMAE "Doctor Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza"	CDMX	IMSS	14
5	Operadora de Hospitales Ángeles, S. A. de C. V.	Jalisco	Hospital privado	13

Tomado del Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes. Corte al 3 de enero de 2020.

Por último, no se ha contado con un presupuesto por parte del gobierno asignado exclusivamente para trasplantes, por lo que no se ha podido remunerar el trabajo realizado (detección del donante, mantenimiento del donante, procuración y trasplante) durante horarios complicados de todo el personal de salud involucrado.

Desafortunadamente, esto no es sólo un problema en el número de donantes, sino que también hay un problema en la detección de los pacientes con necesidad de un TH, ya que en la lista de espera de la última década hay inscritos entre 311 y 395 pacientes, lo cual es extremadamente bajo si se considera, como se mencionó, que la cirrosis es un problema de salud pública.<sup>17</sup>

En 2017 se realizó el Consenso nacional acerca de la asignación de órganos para TH.

Con la participación de las principales autoridades en trasplantes de las diferentes instituciones (CENATRA, IMSS, ISSSTE, SSA) y los principales grupos de TH se consensaron cinco temas importantes para poder realizar lineamientos justos y equitativos en este tema. Los puntos abordados fueron:

1. Los datos del registro del CENATRA para que este organismo tenga conocimiento de la gravedad de los pacientes registrados en México.
2. La utilización del MELD y la puntuación de enfermedad hepática terminal pediátrica para la asignación de órganos.
3. El carcinoma hepatocelular y otros tumores.
4. Las exclusiones del MELD.
5. La urgencia nacional.

La concreción de un escrito que sea aceptado por los involucrados en el TH permitirá que se logre modificar la ley en materia de asignación de órganos para TH, la cual es de vital importancia para los pacientes y los programas de trasplantes en el país.

## CONCLUSIONES

El TH es una realidad en México; sin embargo, es necesario realizar varios cambios importantes en la logística, la asignación, el reporte de resultados y el seguimiento de estos pacientes a nivel nacional. Los diferentes tipos de trasplante que requieren donante cadavérico (pulmón, corazón, páncreas, intestino e hígado) se verán afectados hasta que no se realicen estas modificaciones. El Consenso nacional acerca de la asignación de órganos celebrado en el país permitirá una asignación más justa y eficiente a los pacientes que más lo necesitan. Por otro lado, la existencia de menos de 400 pacientes registrados en la lista de espera es el reflejo claro de la poca oportunidad que tienen los pacientes con cirrosis de acudir a un centro donde se realice el TH.

El donante vivo de hígado puede ser una buena opción en el país, principalmente entre un donante adulto y un receptor pediátrico. Menos de 20% de los adultos podrán ser trasplantados de esta forma, con un riesgo de mortalidad operatoria de 0.5%, la cual es una cifra nada despreciable.

## REFERENCIAS

1. **Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN et al.:** Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659–676.
2. **Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L et al.:** Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968;168:392–415.
3. **Schmid R:** Issues in liver transplantation. *Hepatology* 1984;4(Suppl 1):1S–2S.
4. **Starzl TE, Iwatsuki S, Klintmalm G et al.:** Liver transplantation, 1980, with particular reference to ciclosporin–A. *Transplant Proc* 1981;1:470–471.
5. **Diliz H, Orozco H, Kershenobich D et al.:** Liver transplantation in Mexico. Report of the first successful case. *Rev Gastroenterol Méx* 1991;56:33–38.
6. **Hepp J, Innocenti FA:** Liver transplantation in Latin America: current status. *Transplant Proc* 2004;36:1667–1668.
7. **Salvaggio PR, Caicedo JC, de Albuquerque LC et al.:** Liver transplantation in Latin America: the state-of-the-art and future trends. *Transplantation* 2014;98(3):241–246.
8. **Duro V, Medina PJ, Santiago DE:** *The Transplantation Society of Latin America and the Caribbean. Latin America Transplantation.* Report 2011; 1–95.
9. **Hernández DJM, Holm CA, Santos CM et al.:** Experiencia en trasplante hepático (1996–2011) en la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F. *Rev Invest Clín* 2011;63 (Supl 1):62–66.
10. **Varela FG, Hernández PJA, Nieto ZJ et al.:** Programa de trasplante hepático pediátrico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Rev Invest Clín* 2011;63(Supl 1):57–61.
11. **Cisneros GLE, López HPA, Muñoz RMR et al.:** Trasplante hepático en la Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 25, IMSS, Monterrey. *Rev Invest Clín* 2011;63(Supl 1):67–72.
12. **Pérez RE, Muñoz ELE, Zapata CH:** Trasplante hepático ortotópico. Experiencia en el Hospital Universitario de Monterrey, N. L. *Rev Invest Clín* 2011;63(Supl 1):79–84.

13. **Rodríguez MC, Tijerina GL, Flores VE et al.:** Doce años de trasplante hepático continuo en el Hospital San José–Tec de Monterrey. *Rev Invest Clín* 2011;63(Supl 1):73–78.
14. **Chan C, Olivera MA, Leal R, Mercado MA et al.:** Programa de trasplante hepático en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. *Rev Gastroenterol Méx* 2003;68(Supl 2):83–86.
15. **Vilatobá M, Mercado MA, Contreras AG et al.:** Centro de trasplante hepático en México con bajo volumen y excelentes resultados. *Gac Méd Méx* 2017;153(4).
16. Centro Nacional de Trasplantes: *Reporte anual 2019 de donación y trasplantes en México*. Secretaría de Salud.
17. **Torres PK, Burguete GAI, Madrid MV:** Liver cirrhosis and hepatocelular carcinoma in Mexico: Impact of chronic infection by hepatitis viruses B and C. *Ann Hepatol* 2011;10(4): 556–558.

---

## Donante vivo en un programa de trasplante hepático

---

*Liz Toapanta Yanchapaxi, Ignacio García Juárez*

### INTRODUCCIÓN

Durante el paso de los años el trasplante hepático ortotópico (THO) ha tenido diferentes puntos importantes, que van desde el desarrollo de diferentes inmunosupresores hasta el desarrollo de técnicas quirúrgicas. Durante mucho tiempo el THO se consideraba exclusivamente de donante cadavérico (DC); sin embargo, en ciertas áreas del mundo la posibilidad de un donante de este tipo es escasa, por lo que se diseñaron nuevas estrategias. Es importante recalcar que no se consideraría un trasplante de un donante vivo (DV) si existieran suficientes DC, ya que el beneficio de un receptor de un DV es ligeramente mejor, aunque existe riesgo para el DV, y se está poniendo a una persona en riesgo cuando existe una alternativa y no existe un beneficio directo para el donante.<sup>1,2</sup>

Es importante entender la relación entre la disponibilidad de un DC y el uso de un DV. En el caso de los países orientales, según los datos del Registro Internacional en Donación de Órganos y Trasplante,<sup>3</sup> se observó que en 2021 Corea del Sur presentaba una tasa de trasplante de DV de 22.42/millón de habitantes (PMH) vs. 6.92 PMH del trasplante proveniente de DC, Turquía de 16.32 PMH vs. 1.64 PMH de DC y Arabia Saudita de 10.13 PMH vs. 1.6 PMH de DC. Por el contrario, en EUA la tasa de DC es de 26.18 PMH vs. 1.71 PMH de DV, y en España de 23.1 PMH vs. 0.02 PMH de DV.

En México los datos del Centro Nacional de Trasplante<sup>4</sup> muestran que el primer trasplante hepático de DV fue en 1992 y que en los últimos 20 años se han realizado 200 trasplantes de DV. Asimismo, según el Registro Internacional en

Donación de Órganos y Trasplante, en 2021 México realizó 0.08 THO de DV PMH y de 0.95 de DC PMH.<sup>3</sup> En 2022 se reportaron 13 trasplantes de DV en Jalisco (Operadora de Hospitales Ángeles, Hospital de Pediatría del Centro Medico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades Puerta de Hierro), seis en la Ciudad de México y uno en Chihuahua, con 65% realizados en hospitales privados, 30% en seguridad social y 5% en la Secretaría de Salud.<sup>4</sup> A pesar de que se han incrementado este tipo de trasplantes, aún falta mucho para alcanzar las mismas cifras que en Corea del Sur.

En general, para ser donantes potenciales se considera a los familiares en primer grado (padres, hijos), en segundo grado (abuelos, hermanos o nietos) y en tercero o cuarto grados (tíos, tías, primos, sobrinos) del receptor.<sup>5</sup> Se puede considerar al cónyuge u otro potencial donante según sea aprobado por el comité de ética como donante potencial en estos escenarios,<sup>1</sup> además de que se deberán revisar los lineamientos legales de cada país.

## **BENEFICIOS DEL TRASPLANTE DE DONANTE VIVO**

El trasplante de DV permite incluir la habilidad de controlar el tiempo en el que se realizará el THO, es decir, antes de que el paciente se encuentre demasiado enfermo para el procedimiento.<sup>6,7</sup> Este tipo de trasplante reduce la morbilidad y la mortalidad en la lista de espera, permite obtener un hígado de un donante sano con un tiempo de preservación corto.<sup>5,6,8</sup>

Los estudios, como A2ALL, en la era del modelo para enfermedad hepática en etapa terminal<sup>2,8</sup> han mostrado que el riesgo de que un receptor con un THO de DV muera es menor que el riesgo de fallecer esperando un DC,<sup>8,9</sup> incluso se reportó 56% menos mortalidad (cociente de riesgos 0.44, intervalo de confianza 95% de 0.32 a 0.60;  $P < 0.0001$ ),<sup>10</sup> beneficio que se observó incluso en el subanálisis por modelo para enfermedad hepática en etapa terminal  $> 15$  (cociente de riesgos 0.42;  $P = 0.0006$ ) vs.  $< 15$  (cociente de riesgos 0.39;  $P = 0.0003$ ).<sup>10</sup> Aún se requieren datos a largo plazo de los efectos de la donación.<sup>11</sup>

## **DESVENTAJAS DEL TRASPLANTE DE DONANTE VIVO**

Se debe recordar que existe un riesgo de muerte para el DV,<sup>12</sup> que en EUA se estima que va de 1 a 2/1 000 personas, vs. el donante renal vivo, que es de 1/3 000, o el de médula ósea que es de 1/10 000.

También se deben considerar la morbilidad y el disconfort del donante (30%), dado que se está realizando un procedimiento quirúrgico en alguien que no lo ne-

cesita.<sup>13</sup> Entre las complicaciones de la hepatectomía se encuentra el trauma de la pared abdominal, que incluye hernia, obstrucción intestinal e incomodidad abdominal crónica.<sup>5</sup> Con el fin de mejorar esto se ha propuesto el uso de la cirugía de mínima invasión<sup>14</sup> (como la laparoscopia o la hepatectomía con robot), como se hizo en el estudio de Samstein y col., en el que con donación de segmento lateral izquierdo o donaciones de lóbulo izquierdo se obtuvieron una menor pérdida sanguínea, una estancia más corta y una reducción de los días de reposo, todo esto sin un impacto en la sobrevida a un año tanto del receptor como del injerto.<sup>13</sup> En el caso de las hepatectomías derechas, el estudio de Suh y col. muestra que el tiempo de estancia hospitalaria posquirúrgica, la tasa de complicaciones y la rehospitalización con técnica laparoscópica son similares a los de la técnica convencional.<sup>15</sup>

Se debe recordar que existe el potencial de coerción para el donante (familiares, amigos, etc.), ya que el donante toma este riesgo para salvar la vida de alguien con un lazo sanguíneo, e incluso las complicaciones biliares pueden ser mayores en el receptor (de 30 a 40% vs. de 10 a 15% con DC),<sup>2</sup> sin dejar de lado las complicaciones asociadas a la arteria hepática.<sup>2,16</sup>

## **EVALUACIÓN DEL POTENCIAL DONANTE**

Es importante que durante el estudio de evaluación se informe a los donantes acerca de los potenciales riesgos (complicaciones quirúrgicas) e inclusive del desenlace esperado en el receptor con este procedimiento, además de que se debe dejar claro que cada donante puede declinar la continuación del proceso de evaluación en cualquier paso del mismo.<sup>1</sup>

Todos los candidatos deberán contar con estudios de grupo sanguíneo y de laboratorio, como pruebas de bioquímica, de coagulación, de orina, de serología para hepatitis y enfermedades virales (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, entre otros), de mutación del factor II y del factor V Leiden, así como con prueba de embarazo.<sup>1,5</sup> En caso de que el donante sea > 40 años de edad se deberá realizar un ecocardiograma junto con una evaluación cardiológica, pruebas de función respiratoria y evaluación por parte del área de neumología en caso de consumo de tabaco. No se puede olvidar que es necesaria la evaluación por parte de hepatología y de psiquiatría.<sup>1,5</sup> Se realizará una tomografía toracoabdominal y un electrocardiograma en todos los pacientes, y el sistema biliar se evaluará por colangiopancreatografía por resonancia magnética.<sup>5</sup> Los donantes con un volumen hepático remanente > 30% y una relación peso hepático remanente:peso del donante > 0.5% se considerarán candidatos para la donación.<sup>1</sup> Podrán ser aprobados si la relación peso del injerto:peso del

receptor es  $> 1\%$ .<sup>1,5</sup> En relación con la esteatosis, se aceptan hígados de donantes con  $< 10\%$  de esteatosis, pero si ésta es mayor, se puede considerar un programa de dieta y ejercicio, con posibilidad de reevaluación y reconsideración. A consideración del comité se podría realizar una biopsia hepática para determinar el verdadero estadio de la esteatosis antes de la cirugía.<sup>5</sup>

## **BARRERAS PARA EL TRASPLANTE DE DONANTE VIVO**

Por el momento, en México aún se requiere mucho trabajo respecto a este tipo de trasplante. Un punto importante son las barreras educativas en la búsqueda de un potencial DV.<sup>9</sup> Se debe aprender acerca del trasplante renal, ya que algunas estrategias pueden ser adaptadas y modificadas para el DV hepático (educadores dentro de un programa, videos educativos, manuales y apoyo de trabajo social como navegadores de pacientes o como contacto y enlace con la familia del potencial donante).<sup>9</sup> Para una educación adecuada relacionada con el trasplante de DV se deben incluir el potencial receptor, el potencial donante y las redes de apoyo, así como contar con un panorama con una comunicación clara y efectiva en asociación a los riesgos y los beneficios del DV, el trasplante y las terapias alternativas.<sup>5</sup>

Es necesario trabajar todavía en la educación (optimizar la difusión de la información), la evaluación de costos para el donante (traslados, medicaciones, tiempo perdido del trabajo y la necesidad de cuidado), la complejidad del proceso de evaluación del donante (que puede desanimar al donante) y los datos asociados al riesgo del donante (evaluación a corto y largo plazos del donante).<sup>9</sup>

## **CONCLUSIONES**

El trasplante de DV es una herramienta que ha ido creciendo en el mundo. En México, a pesar de que existe personal médico entrenado en los diferentes centros, aún es necesario considerar esta opción y poner sobre la mesa la información apropiada para una decisión consciente y altruista (sin presión de pares o de la familia) a fin de ampliar la cantidad de donantes. Es importante, motivar a los receptores a considerar esta opción, así como a los equipos multidisciplinarios disponibles.

## **REFERENCIAS**

1. **Yankol Y, Mecit N, Kanmaz T, Kalayoglu M, Acarli K:** Complications and outcomes of

- 890 living liver donor hepatectomies at a single center: risks of saving loved one's life. *Turk J Surg* 2020;36:192–201.
2. **Miller CM, Quintini C, Dhawan A, Durand F, Heimbach JK et al.**: The International Liver Transplantation Society living donor liver transplant recipient guideline. *Transplantation* 2017;101:938–944.
  3. International Registry on Organ Donation and Transplantation.
  4. Centro Nacional de Trasplantes: *Estadísticas. Estadísticas sobre donación y trasplantes*. Gobierno de México, 2023.
  5. **Karakaya E, Akdur A, Ayvazoglu SEH, Harman A, Coskun M et al.**: Our living donor protocol for liver transplant: a single-center experience. *Exp Clin Transplant* 2020;18:689–695.
  6. **Jackson WE, Malamon JS, Kaplan B, Saben JL, Schold JD et al.**: Survival benefit of living-donor liver transplant. *JAMA Surgery* 2022;157:926–932.
  7. **Wong TCL, Selzner N**: Adult living donor liver transplant for hepatorenal syndrome: sooner better than later. *Am J Transplant* 2022;22:2291–2292.
  8. **Berg CL, Gillespie BW, Merion RM, Brown RS, Abecassis MM et al.**: Improvement in survival associated with adult-to-adult living donor liver transplantation. *Gastroenterology* 2007;133:1806–1813.
  9. **Hunt HF, Rodrigue JR, Dew MA, Schaffer RL, Henderson ML et al.**: Strategies for increasing knowledge, communication, and access to living donor transplantation: an evidence review to inform patient education. *Curr Transpl Rep* 2018;5:27–44.
  10. **Berg CL, Merion RM, Shearon TH, Olthoff KM, Brown RS et al.**: Liver transplant recipient survival benefit with living donation in the model for endstage liver disease allocation era. *Hepatology* 2011;54:1313–1321.
  11. **Lentine KL, Dew MA, Xiao H, Wisniewski A, Levan M et al.**: Factors enabling transplant program participation in the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) living donor collective: a national survey. *Clin Transplant* 2023:e14908.
  12. **Kwon YK, Etesami K, Genyk Y**: Should living donor liver transplant selection be subject to the same restrictions as deceased donor transplant? *Curr Opin Organ Transplant* 2020; 25:47–51.
  13. **Samstein B, Griesemer A, Cherqui D, Mansour T, Pisa J et al.**: Fully laparoscopic left-sided donor hepatectomy is safe and associated with shorter hospital stay and earlier return to work: a comparative study. *Liver Transpl* 2015;21:768–773.
  14. **Halazun KJ, Samstein B**: Living donor liver transplant: send in the robots. *Liver Transpl* 2020;26:1393–1394.
  15. **Suh KS, Hong SK, Lee KW, Yi NJ, Kim HS et al.**: Pure laparoscopic living donor hepatectomy: focus on 55 donors undergoing right hepatectomy. *Am J Transplant* 2018;18:434–443.
  16. **Pamecha V, Sinha PK, Mukund A, Patil NS, Mohapatra N et al.**: Hepatic artery-related complications after live donor liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2023;408:24.



# **Sección II**

---

---

**Selección, evaluación  
y manejo en la lista de  
espera de trasplante**

---



---

## El candidato potencial a trasplante hepático: uso de predictores de desenlace y escalas para el pronóstico de cirrosis hepática

---

*Perla Denice Flores Rangel, Eira Cerda Reyes,  
Graciela Elia Castro Narro*

### INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático es una terapia médico–quirúrgica que consiste básicamente en reemplazar un hígado dañado por uno sano; el objetivo de este tratamiento es aumentar la supervivencia de los pacientes seleccionados. En 1963 el Dr. Thomas Earl Starzl realizó el primer intento de trasplante hepático en un ser humano, y en 1967 llevó a cabo el primer trasplante exitoso de este órgano; ambos procedimientos se realizaron en el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Colorado. Desde entonces se han sumado avances en la técnica quirúrgica y en las herramientas para la selección adecuada de los candidatos a trasplante, lo cual ha ayudado a aumentar la supervivencia postrasplante. Actualmente se calcula que la supervivencia un año después del trasplante va de 85 a 90%.

En los últimos años en México se han incrementado las enfermedades hepáticas agudas y crónicas que causan daño irreversible y llevan a poner al paciente en una lista de espera para un trasplante hepático. Aunque en 2021 la pandemia por SARS–CoV–2 afectó los programas de donación y trasplantes, gracias al Plan de Reactivación en el primer trimestre de 2022 se evidenció un avance en la recuperación de la actividad de los programas de donación y trasplante a nivel nacional; en 2020 se realizaron sólo 72 trasplantes, en 2021 esta cifra se recuperó y se registraron 135 trasplantes y en el primer trimestre de 2022 se habían realizaron 50 trasplantes. Según el sistema informático del Registro Nacional de Trasplantes, hasta el 3 de enero de 2022 en México había 238 pacientes en lista de espera para trasplante hepático, lo cual pone en evidencia la importancia de la

selección adecuada de los pacientes que ingresaran en esta lista, ya que existe una disparidad enorme entre la oferta y la demanda de órganos para trasplante. Aquí radica la importancia de saber identificar correctamente a un candidato potencial a trasplante hepático, para lo cual elegir el momento adecuado para realizar el trasplante y hacer uso de los predictores de desenlace y escalas para el pronóstico de cirrosis hepática puede llevar a aprovechar eficazmente este programa.

## DESARROLLO DE LOS MODELOS DE PRONÓSTICO

Se sabe que el trasplante se indicará cuando el paciente tenga poca probabilidad de supervivencia bajo el tratamiento médico de la enfermedad hepática, en comparación con la supervivencia postrasplante, por lo que los modelos de pronóstico en la enfermedad hepática son necesarios. De ellos la clasificación de Child–Pugh es la más utilizada en la evaluación de los pacientes con cirrosis, y el modelo de enfermedad hepática terminal (MELD, por sus siglas en inglés) es un modelo matemático de predicción de la supervivencia más objetivo y más preciso que la clasificación de Child–Pugh. Esta última se inició en 1964 como una herramienta para calcular la probabilidad de mortalidad quirúrgica en los pacientes con descompensación portal; sin embargo, en 1972 fue modificada por Pugh, y actualmente se usa como un sistema de estadificación para evaluar el pronóstico de un paciente con hepatitis crónica.

Hace más de 20 años surgió en la Clínica Mayo el modelo MELD, creado para predecir la supervivencia de los pacientes sometidos a derivación portosistémica intrahepática transyugular;<sup>1</sup> inicialmente se llamó *Mayo end–stage liver disease*, para luego cambiar su nombre a *model for end–stage liver disease*. Desde 2002 la red nacional de distribución de órganos de EUA, *United Network for Organ Sharing* (UNOS), adoptó este sistema como parte para la adecuada distribución de órganos en el trasplante hepático; en este modelo se toman en cuenta los niveles de bilirrubina, el índice normalizado internacional (INR, por sus siglas en inglés) y la creatinina, para hacer un cálculo de la mortalidad a tres meses. Desde 2016 la junta directiva de UNOS aprobó incluir el sodio sérico como un factor en el cálculo del MELD, lo cual permite establecer una puntuación certera para priorizar a los pacientes que se encuentran en lista de espera.<sup>2</sup>

## MODELOS DE PRONÓSTICO EN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

### Clasificación de Child–Pugh

La clasificación modificada de Child–Pugh es sencilla de calcular y ayuda a eva-

luar el pronóstico de la cirrosis y a conocer la necesidad de un trasplante hepático; los criterios clínicos con los que se hace el cálculo son la bilirrubina total, la albúmina sérica, el INR, la ascitis y la encefalopatía hepática. A cada criterio se le asigna un valor del 1 al 3 (de menor a mayor gravedad) y al usar la sumatoria de la puntuación se clasifican en tres clases: A (5 o 6 puntos), B (de 7 a 9 puntos) o C (de 10 a 15 puntos), siendo C la etapa más avanzada;<sup>3</sup> asimismo, se estima que las tasas de supervivencia a un año de los pacientes con clases A, B y C de Child–Pugh son de 95, 80 y 45%, respectivamente.<sup>4</sup>

### **Modelo de enfermedad hepática terminal, MELD–Na y MELD 3.0**

Una de las herramientas más sencillas y precisas para saber si un paciente es candidato a trasplante es el MELD, que funge como un sistema de puntuación para medir la gravedad de la enfermedad hepática crónica;<sup>5</sup> tiene varias ventajas sobre la de Child–Pugh; una de ellas es que las variables son objetivas, lo cual evita valoraciones subjetivas (presencia de ascitis, grado de encefalopatía). En los niños menores de 12 años de edad se utiliza la puntuación de la enfermedad hepática terminal pediátrica. Como se mencionó, para calcular el MELD hay que basarse en las pruebas de laboratorio de creatinina sérica, bilirrubina e INR. La fórmula matemática original es  $MELD \times 9.57 \div \log_e(Cr) + 3.78 \times \log_e(BT) \times 11.2 \div \log_e(INR) + 6.43$ ; la puntuación se puede calcular en dispositivos informáticos portátiles, y está disponible en <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators>.<sup>6</sup> De manera general, se considera que en los pacientes con una cifra de MELD menor de 15 la supervivencia esperada es mejor sin trasplante, por lo que en estos casos no se debería indicar el trasplante hepático.

El sistema de puntuación MELD–Na añade la medición del sodio sérico, de modo que se pueda tener en cuenta el riesgo de hiponatremia significativa, lo cual es útil para priorizar a los pacientes en lista de espera, especialmente si tienen ascitis refractaria y una puntuación del MELD baja; sin embargo, aunque es un parámetro cuantitativo y, por lo tanto, objetivo se puede ver afectado por el uso de diuréticos o inclusive de soluciones parenterales. Asimismo, en 2014 se desarrolló un modelo en el que se reemplazó la creatinina sérica por la tasa de filtración glomerular (TFG), estimada en la puntuación MELD–Na, y se documentó que puede mejorar la predicción de la mortalidad en los pacientes en lista de espera. Este modelo evalúa la TFG en las enfermedades hepáticas (GRAIL, por sus siglas en inglés). En este estudio se documentó que para una puntuación de 32 o superior la mortalidad prevista fue de 0.67 (MELD–GRAIL–Na) y de 0.51 (MELD–Na). En las mujeres con una puntuación de 32 o mayor (mortalidad observada de 0.67)

la mortalidad prevista fue de 0.69 (MELD–GRAIL–Na) y 0.55 (MELD–Na). En 2015 el uso de MELD–GRAIL–Na, en comparación con el MELD–Na, resultó en la reclasificación de 16.7% de los pacientes en lista de espera, por lo que es probable que la incorporación de la TFG estimada capture la verdadera tasa de filtración glomerular mejor que la creatinina sérica, en especial en las mujeres.<sup>7</sup>

Actualmente se sabe que el sistema MELD original tiene algunas desventajas, entre las que se incluyen la amplia variabilidad de los resultados de laboratorio que se usan para su cálculo, como el INR, dado que en múltiples estudios se han demostrado diferencias clínicamente significativas en las muestras de un mismo paciente, registrando una diferencia de hasta 20% en la puntuación final de MELD obtenida según el resultado del INR más bajo y más alto obtenidos. Por ello en septiembre de 2009, durante la Tercera Conferencia sobre Coagulopatía y Enfermedad Hepática, llevada a cabo en Groningen, Países Bajos, un grupo multidisciplinario de expertos en el tema propuso las posibles soluciones para la variabilidad del INR en la puntuación original del MELD. Una de las soluciones planteadas fue la remoción del INR del cálculo.<sup>8</sup> Hoy en día está demostrado que una puntuación MELD que sólo consta de los niveles de bilirrubina y creatinina (excluyendo de la puntuación el INR) no influye en la capacidad predictiva de la puntuación. Este modelo se denomina MELD–XI; los pacientes con una puntuación MELD–XI > 12 tienen signos de insuficiencia orgánica y más comorbilidades.<sup>9</sup>

Recientemente se propuso un nuevo puntaje, denominado MELD 3.0, que en la actualidad se está considerando en EUA para reemplazar al MELD–Na.<sup>6</sup> En el estudio inicial acerca de la derivación del MELD 3.0 los datos de UNOS de EUA de 2016 a 2018 fueron investigados para identificar los mejores factores de predicción de supervivencia a 90 días en los pacientes en lista de espera para trasplante. El modelo final incluyó variables adicionales, como sexo, albúmina y términos de interacción (bilirrubina–Na y albúmina–creatinina). Además, el límite superior de creatinina se cambió a 3.0. El MELD 3.0 final tuvo una mejor capacidad de distinción que el MELD–Na (estadística C 0.869 vs. 0.862;  $p < 0.01$ ) para la mortalidad a los 90 días. El MELD 3.0 también reclasificó correctamente una red de 8.8% de los fallecidos a un nivel más alto del MELD, lo que brinda una mayor probabilidad de trasplante, especialmente a las mujeres. En el análisis del modelo de asignación simulado de hígado el MELD 3.0 también resultó en menos muertes en lista de espera, en comparación con el MELD–Na (7 788 vs. 7 850;  $p = 0.02$ ). Sin embargo, quedan aspectos controvertidos del uso clínico del MELD 3.0 para la priorización de asignaciones. La albúmina ahora juega un papel destacado en el modelo, aunque para los pacientes hospitalizados con hipertensión portal significativa o síndrome hepatorenal, o ambos, la administración de albúmina y la elevación artificial del nivel de albúmina pueden convertirse en un desafío para la implementación del modelo. Además, sigue existiendo contro-

versia respecto a la adición del sexo al modelo, pero sin tener en cuenta la altura o el reemplazo de la creatinina como medida de la función renal en la cirrosis.<sup>10</sup>

## **Escala de insuficiencia hepática crónica**

La insuficiencia hepática aguda es una disfunción súbita de la síntesis hepática asociada a coagulopatía y a encefalopatía hepática, que por el tiempo de evolución se puede clasificar en:

1. Hiperaguda (de 1 a 7 días).
2. Aguda (de 8 a 28 días).
3. Subaguda (de 29 a 60 días).

La importancia de este síndrome radica en su alta mortalidad. Para la predicción de la mortalidad se pueden usar varias puntuaciones del modelo de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, por sus siglas en inglés) para enfermedad hepática terminal, como el consorcio de insuficiencia hepática crónica (CLIF-C), MELD-Na y la puntuación de Child-Pugh-Turcotte; sin embargo, con la escala de insuficiencia hepática crónica (CLIF) se logra identificar adecuadamente a los pacientes con cirrosis con alta mortalidad en el ACLF a corto y mediano plazos.<sup>11,12</sup>

En otro estudio publicado en 2021 se evaluaron 382 pacientes con más puntuaciones de pronóstico, incluidas APACHE II, escala de evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA, por sus siglas en inglés), Child-Pugh-Turcotte, MELD, MELD-Na, índice MELD/sodio sérico, CLIF-C de insuficiencia orgánica, puntajes CLIF-C ACLF y CLIF-C de descompensación aguda, para la predicción de la mortalidad de pacientes con cirrosis ingresados dentro de las primeras 24 h en el área de terapia intensiva. Todas las puntuaciones de pronóstico se calcularon en las primeras 24 h de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. En este estudio se concluyó que las escalas de CLIF-C de insuficiencia orgánica, CLIF-SOFA, SOFA y CLIF-C de descompensación aguda tienen una buena precisión para predecir la mortalidad en los pacientes críticos con cirrosis y los pacientes con descompensación aguda de la cirrosis.<sup>13</sup>

## **MODELOS EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS ESPECÍFICAS**

### **Hepatitis alcohólica**

La hepatitis alcohólica es una forma aguda y grave de enfermedad hepática alcohólica asociada a una mortalidad de hasta 30 a 50%.<sup>14</sup> Este tipo de lesión hepática

ocurre en los pacientes con un consumo perjudicial de alcohol, aparece súbitamente y se puede asociar a síntomas como ictericia, coluria, hiporexia, encefalopatía hepática y bioquímicamente a elevación de las aminotransferasas (aspartato aminotransferasa); la cantidad de alcohol que se relaciona con el desarrollo de lesión hepática es de 60 g/día en los hombres y de 40 g/día en las mujeres.<sup>15</sup> Para establecer el diagnóstico hay que documentar cifras de bilirrubina total > 3 mg/dL, elevación de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa > 50 UI/L, pero < 400 UI/L, y una relación aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa > 1.5.<sup>16</sup>

En los pacientes con hepatitis alcohólica hay que identificar a los que son candidatos a un trasplante hepático, ya que además de la escasez de órganos el trasplante hepático es un tratamiento costoso que implica una operación quirúrgica mayor en los pacientes críticos e inmunosupresión de por vida. Actualmente el trasplante hepático es la única opción terapéutica que se ha probado que ayuda a salvar la vida de pacientes que no respondieron al tratamiento inicial con esteroides, para lo cual es posible usar varios puntajes de pronóstico basados en las pruebas de laboratorio, como la escala ABIC (A: edad, B: bilirrubinas séricas, I: INR, C: creatinina sérica), puntuación de hepatitis alcohólica de Glasgow, modelo de Lille, índice de Maddrey, MELD y puntaje de MELD-Lille.<sup>17</sup>

## **Escala de Glasgow**

Este modelo parece ser mejor para predecir la mortalidad a corto plazo que el índice de Maddrey. Fue desarrollado en 2005 por Forrest y col. para evaluar la gravedad en la hepatitis alcohólica y contribuir en la decisión del tratamiento, así como para predecir la mortalidad a 28 y 84 días.

La puntuación de hepatitis alcohólica de Glasgow varía de 5 a 12 y utiliza valores fácilmente disponibles (edad, bilirrubina sérica del primer día, urea sanguínea del primer día, bilirrubina sérica del sexto al noveno días, tiempo de protrombina y recuento de leucocitos en sangre periférica).<sup>18</sup> Un resultado entre 5 y 7 predice una mortalidad de 7% a 28 días y de 12% a 56 días; un rango entre 8 y 9 vaticina una mortalidad de 21 y 33%, respectivamente, y los resultados entre 10 y 12 se asocian a una mortalidad de hasta 67 a 80%, respectivamente (cuadro 3-1).<sup>19</sup>

## **Índice de Maddrey**

En los pacientes con hepatitis alcohólica se pueden usar algunos puntajes de pronóstico para seleccionar a los candidatos para terapia farmacológica (como prednisona); uno de estos puntajes es el de Maddrey (que toma en cuenta la función

**Cuadro 3–1. Puntuación de hepatitis alcohólica de Glasgow**

<b>Escala de Glasgow</b>			
<b>Variable</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Puntos			
Edad (años)	< 50	≥ 50	
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L)	< 15	≥ 15	
Urea (mmol/L)	< 5	≥ 5	
Índice normalizado internacional	< 1.5	De 1.5 a 2.0	> 2.0
Bilirrubina (μmol/L)	< 125	De 125 a 250	> 250

Para la conversión de urea de mg/dL a mmol/L hay que multiplicar el valor en mg/dL por 0.1665. Para la conversión de bilirrubina en mg/dL a μmol/L hay que multiplicar el valor en mg/dL por 17.104.<sup>19</sup>

del tiempo de protrombina y la bilirrubina sérica total), que cuando da como resultado un puntaje > 32 indica que el paciente es candidato al inicio de corticosteroides; sin embargo, este resultado en el puntaje también se relaciona con mal pronóstico y una mortalidad mayor de 50%. Aunque es de utilidad el uso del índice de Maddrey, actualmente otras puntuaciones, como MELD, ABIC y la puntuación de hepatitis alcohólica de Glasgow, brindan una mejor predicción de mortalidad a los 90 días.<sup>20</sup>

Así como hay que conocer a los pacientes que son candidatos a trasplante también es necesario conocer los criterios de exclusión, que incluyen infección no controlada, enfermedad sistémica comórbida que probablemente impida la recuperación, perfil pronóstico desfavorable (falta de aceptación de la adicción como un problema, antecedentes de tratamientos previos fallidos para el trastorno por consumo de alcohol), falta de apoyo social (sin hogar, familia o amigos que lo apoyen, falta de transporte), eventos previos de descompensación del hígado y trastorno psiquiátrico grave no controlado.<sup>21</sup>

### **Modelo de Lille**

Este modelo, desarrollado en 2007, estratifica a los pacientes que ya recibieron esteroides para el tratamiento de la hepatitis alcohólica durante siete días, con la finalidad de predecir quiénes no mejorarán y, por lo tanto, requerirán otras estrategias de manejo.

A través de seis variables que se evalúan después de los siete días de iniciados los corticoides (edad, creatinina sérica, albúmina y tiempo de protrombina y bilirrubina de los días 0 y 7) indica que un valor ≥ 0.45 se asocia a una sobrevida de 25% a los seis meses de evolución vs. 85% de sobrevida en aquellos con un resultado < 0.45 y que se benefician al continuar con la terapia 28 días.<sup>22</sup>

## Falla hepática aguda

La falla hepática aguda es una patología con una alta mortalidad, caracterizada por una disfunción súbita de la síntesis hepática asociada a coagulopatía y encefalopatía, por lo que es imprescindible un diagnóstico etiológico oportuno, para lo cual existe la obligación de realizar una exhaustiva anamnesis y documentar si el paciente tuvo ingesta de medicamentos o herbolaria, si realizó viajes o si tiene alguna comorbilidad de relevancia, ya que el reconocimiento precoz de la etiología permite la aplicación de un tratamiento específico, lo que mejora el pronóstico del paciente.

La insuficiencia hepática aguda se debe presentar con menos de 26 semanas de duración con encefalopatía y deterioro de la función sintética (INR de 1.5 o más) en un paciente sin cirrosis ni enfermedad hepática preexistente. Las causas más comunes de falla hepática aguda son las hepatitis virales y las inducidas por fármacos.<sup>23</sup>

### *King's College*

La falla hepática aguda representa 8% de los trasplantes realizados en Europa y EUA. La supervivencia a un año después del trasplante hepático es de hasta 86% en los centros especializados, como el *King's College Hospital* de Reino Unido. Los dos sistemas más utilizados en Europa para seleccionar a los candidatos para trasplante son los criterios de *King's College* y Clichy, aunque ningún sistema ha sido adoptado universalmente.

Los criterios del *King's College Hospital* se describieron en 1989, y fueron los primeros en diferenciar la lesión inducida por paracetamol de otras etiologías de insuficiencia hepática aguda (cuadro 3–2).<sup>24</sup>

**Cuadro 3–2. Criterios del *King's College Hospital* para la indicación de trasplante en la falla hepática aguda**

Causadas por paracetamol:	INR > 6.5 o tres de los cinco criterios siguientes:
pH arterial < 7.3 después de la reanimación y > 24 h después de la ingestión	• Etiología: hepatitis de etiología indeterminada
Lactato > 3 mmol/L o	• Hepatitis inducida por fármacos
Los tres criterios siguientes:	• Edad < 10 años o > 40 años
• Encefalopatía hepática > grado 3	• Intervalo ictericia–encefalopatía > 7 días
• Creatinina sérica > 300 umol/L	• Bilirrubina
• Índice normalizado internacional > 6.5	

Tomado de la referencia 25.

**Cuadro 3–3. Criterios de Beaujon–Paul Brousse (Clichy) para la indicación de trasplante hepático en la falla hepática aguda**

Confusión o coma (encefalopatía hepática estadio 3 o 4)

Factor V < 20% de lo normal si la edad es < 30 años o factor V < 30% si la edad es > 30 años

## Criterios de Clichy

En 1986 Bernuau y col. llevaron a cabo una investigación con 115 pacientes mayores de 15 años de edad que ingresaron por hepatitis B fulminante en el Hospital Beaujon, en Clichy, París. Buscaron los factores de pronóstico en una cohorte de pacientes con insuficiencia hepática fulminante relacionada con hepatitis B, y encontraron que el nivel de factor V, la edad, la ausencia de antígeno de superficie de hepatitis B y el nivel de alfa-fetoproteína son factores de predicción independientes de supervivencia (cuadro 3–3).<sup>26</sup>

## Escalas en insuficiencia hepática aguda sobre crónica

La ACLF es un síndrome caracterizado por la descompensación aguda de la enfermedad hepática crónica con una alta mortalidad a corto plazo. El Consorcio de América del Norte para el estudio de la enfermedad hepática en etapa terminal define la ACLF por la presencia de al menos dos fallas orgánicas extrahepáticas graves, que incluyen choque, encefalopatía hepática grado III o IV, terapia renal de reemplazo o ventilación mecánica. El alcohol y la hepatitis viral crónica son los eventos precipitantes más reconocidos, aunque también puede ocurrir ante una lesión hipóxica o cirugías hepáticas, por ejemplo, después de la colocación de una derivación portosistémica intrahepática transyugular. Hasta entre 40 y 50% de los pacientes tendrán un evento precipitante no reconocido que culmina en ACLF.<sup>27</sup>

Un análisis retrospectivo de la base de datos de la *United Network for Organ Sharing* mostró que a los pacientes de la *European Association for the Study of Chronic Liver Failure* ACLF–3 les fue bien después del trasplante; asimismo, el análisis de la base de datos de *United Network for Organ Sharing* demostró que el MELD–Na subestima el riesgo de mortalidad a uno y tres meses en los pacientes hospitalizados con ACLF. Esto coloca a los pacientes con ACLF en una desventaja significativa respecto a la recepción de trasplante hepático oportuno en un sistema tradicional de asignación de hígado basado en el MELD. En los pacientes con puntuaciones MELD o ACLF idénticas la decisión de proceder con trasplante hepático puede depender de la presencia o ausencia de fragilidad (disfunción física global que resulta de la desnutrición, la pérdida de masa muscular

y el deterioro funcional), hipertensión portal, cirugía abdominal previa, etc. Dependiendo de estos factores, los pacientes con puntajes ACLF y MELD idénticos pueden variar desde considerar un trasplante hasta llevar a cabo el manejo paliativo.

Las tasas de supervivencia después del trasplante de hígado no parecen diferir significativamente según el grado de ACLF, con excepción de los pacientes con ACLF-3, ya que éstos tienen una mayor tasa de complicaciones después del trasplante de hígado y una estancia hospitalaria más prolongada.<sup>28</sup>

## OTRAS ESCALAS

### Sarcopenia

La desnutrición proteico-calórica es un problema frecuente en los pacientes con cirrosis hepática que se caracteriza por la pérdida notable de masa muscular y tejido adiposo subcutáneo. Dicha pérdida ocurre por el deterioro de la fibra muscular y por la disminución de su función.<sup>29</sup>

La sarcopenia (del griego *sarkos*, “carne”, y *penia*, “desgaste”) es una enfermedad progresiva y generalizada del músculo esquelético que genera disminución de la fuerza y la masa musculares, y puede representar un peor pronóstico en el marco de enfermedades agudas y crónicas. En el caso de la enfermedad hepática crónica y el hepatocarcinoma la presencia de sarcopenia ha demostrado ser un factor pronóstico independiente de predicción de mortalidad, de ahí la importancia de evaluar cuidadosamente el estado nutricional durante el estudio de los pacientes candidatos a reemplazo hepático. Los pacientes con cirrosis con sarcopenia y disminución de los depósitos de grasa tienen un mayor riesgo quirúrgico.<sup>29</sup>

### Cistatina C

La disfunción renal es una complicación común en los pacientes con cirrosis hepática avanzada,<sup>30</sup> por lo que la detección precoz de la insuficiencia renal permite el inicio de las medidas secundarias de preservación de la función renal para lentificar su deterioro y, por tanto, retrasar o impedir la insuficiencia renal postrasplante, que disminuiría a su vez la supervivencia postrasplante. En la práctica clínica se usan los niveles de creatinina y la estimación indirecta de la tasa de filtración glomerular con fórmulas basadas en creatinina o cistatina, o ambas. El valor de la creatinina sérica como indicador de pronóstico de la tasa de filtración

glomerular está limitado por varios factores; sin embargo, una prueba de laboratorio que tiene una alta sensibilidad para la detección de disfunción renal es la cistatina C (proteína de 13 kDa de peso molecular no glucosilada, producida por todas las células nucleadas del organismo); es excretada únicamente por el riñón, y su concentración es independiente del catabolismo muscular, por lo que alcanza una sensibilidad de hasta 96% para la detección de la tasa de filtración glomerular moderadamente disminuida.<sup>31</sup>

Otra de las ventajas del uso de la cistatina es que con el uso de este marcador se ha visto que la detección temprana de la falla renal aguda se adelanta uno o dos días respecto al aumento de creatinina sérica.<sup>32</sup>

## CONCLUSIONES

El trasplante hepático implica en los pacientes seleccionados un aumento de la tasa de supervivencia y mejoría de la calidad de vida; sin embargo, el escaso número de donantes que hay respecto a la demanda, los costos implicados, la necesidad de seguimiento médico con morbilidad asociada y el uso de inmunosupresores de por vida hacen que esta opción terapéutica sea utilizada en los pacientes bien seleccionados; para llevar a cabo lo anterior el equipo de trasplante decide, con base en la lista de espera, qué paciente es el más indicado para recibir el órgano, según los criterios clínicos y las herramientas revisadas en este capítulo. Una vez que se concluye que el paciente necesita un trasplante se debe realizar una evaluación multidisciplinaria pretrasplante, en la que se excluyan las comorbilidades médicas, psiquiátricas o quirúrgicas que puedan llegar a comprometer el injerto o la vida del paciente.

## REFERENCIAS

1. **Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank P et al.:** A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864–871.
2. **Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB:** From Child–Pugh to MELD score and beyond: taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol* 2022;27(1):100535.
3. **Tsoris A, Marlar CA:** *Use of the Child–Pugh score in liver disease.* Florida, StatPearls, 2022.
4. **Yamana H, Imai S, Yamasaki K, Horiguchi H, Ario K et al.:** Prognosis of patients with liver cirrhosis: a multi–center retrospective observational study. *Hepatol Res* 2021;51(12): 1196–1206.
5. **Annunziata TB, Paulino K, Fernandes R, Bento G, Stoduto G:** Impact of model for end–stage liver disease score in post–liver transplantation prognosis. *Transplant Proc* 2016;48

- (7):2348–2351.
6. **Kamath PS, Kim WR:** *The model for end–stage liver disease (MELD)*. 2007;45(3):797–805.
  7. **Asrani SK, Jennings LW, Kim WR, Kamath P, Levitsky J et al.:** MELD–GRAIL–Na: glomerular filtration rate and mortality on liver–transplant waiting list. *Hepatology* 2020; 71(5):1766–1774.
  8. **Porte RJ, Lisman T, Tripodi A, Caldwell SH, Trotter JF,** the Coagulation in Liver Disease Study Group: The International Normalized Ratio (INR) in the MELD score: problems and solutions. *Am J Transplant* 2010;10(6):1349–1353.
  9. **Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig J et al.:** Model for End–stage Liver Disease excluding INR (MELD–XI) score in critically ill patients: easily available and of prognostic relevance. *PLoS One* 2017;12(2):e0170987.
  10. **Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK et al.:** MELD 3.0: the Model for End–Stage Liver Disease updated for the modern era. *Gastroenterology* 2021; 161(6):1887–1895.
  11. **Baldin C, Piedade J, Guimarães L, Victor L, Duarte J et al.:** CLIF–C AD score predicts development of acute decompensations and survival in hospitalized cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2021;66(12):4525–4535.
  12. **Costa E, Silva PP, Codes L, Ríos FF, Esteve CP et al.:** Comparison of general and liver–specific prognostic scores in their ability to predict mortality in cirrhotic patients admitted to the intensive care unit. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021;2021:9953106.
  13. **Costa E, Silva PP, Codes L, Ríos FF, Esteve CP et al.:** Comparison of general and liver–specific prognostic scores in their ability to predict mortality in cirrhotic patients admitted to the intensive care unit. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021;2021:9953106.
  14. **Rana R, Wang SL, Li J, Xia L, Song MY, Yang CQ:** A prognostic evaluation and management of alcoholic hepatitis. *Minerva Med* 2017;108(6):554–567.
  15. **Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR:** Diagnosis and treatment of alcohol–associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;71(1):306–333.
  16. **Velarde RVJA, Higuera TMF, Castro NGE, Zamarripa DF, Abdo FJM et al.:** The Mexican consensus on alcoholic hepatitis. *Rev Gastroenterol Méx* 2020;85(3):332–353.
  17. **Mellinger JL, Stine JG:** Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Dig Dis Sci* 2020;65(6):1608–1614.
  18. **Gholam PM:** Prognosis and prognostic scoring models for alcoholic liver disease and acute alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2016;20(3):491–497.
  19. **Higuera TMF, Pérez HJL, Serralde ZAE, Servín CAI, Cruz PA et al.:** Utilidad de tres escalas pronósticas para determinar mortalidad temprana en pacientes con hepatitis alcohólica en el Hospital General de México. *Rev Gastroenterol Méx* 2010;75(3):281–286.
  20. **Gougol A, Clemente SA, Argemi J, Bataller R:** Alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2021;18(2):90–95.
  21. **Im GY, Cameron AM, Lucey MR:** Liver transplantation for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2019;70:328–334.
  22. **Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Díaz E et al.:** *The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids*. 2007;45(6):1348–1354.
  23. **Shah NJ, Royer A, John S:** *Acute liver failure*. StatPearls, 2022.
  24. **O’Grady J:** Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol* 2014;60(3):663–670.

25. European Association for the Study of the Liver: Clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66(5):1047–1081.
26. **Bernau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G et al.**: Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6(4):648–651.
27. **Shah NJ, Mousa OY, Syed K, John S**: *Acute on chronic liver failure*. Florida, StatPearls, 2022.
28. **Jasmohan SB, O’Leary JG, Lai JC, Wong F, Long MD et al.**: Acute–on–chronic liver failure clinical guidelines. *Am J Gastroenterol* 2022;117(2):225–252.
29. **Giusto M**: Changes in nutritional status after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014;20(31):10682.
30. **Wan ZH, Wang JJ, You SL, Liu HL, Zhu B et al.**: Cystatin C is a biomarker for predicting acute kidney injury in patients with acute–on–chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2013;19(48):9432–9438.
31. **Kniepeiss D, Stiegler P, Roller RE, Groselj Strele A, Wirnsberger G**: Cystatin C has prognostic value after liver transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(3):E1.
32. **Herget RS, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F et al.**: Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66(3):1115–1122.



---

# La psiquiatría en el programa de trasplante hepático: consumo de alcohol, tabaco y otras drogas

---

*Mario César García Alanís*

## INTRODUCCIÓN

En los pacientes candidatos a trasplante hepático ortotópico (THO) se lleva a cabo un proceso de evaluación multidisciplinaria.<sup>1</sup> La evaluación psicosocial es parte integral de este proceso y en ocasiones es determinante en la toma de decisiones.<sup>2</sup> La evaluación aporta información relevante para el proceso de atención y selección de los candidatos, y permite el establecimiento de un plan de atención y un tratamiento individualizado (antes y después del trasplante) destinado a mejorar la viabilidad de los candidatos y a optimizar los resultados del trasplante.<sup>3</sup> Además de abordar diversos aspectos (como los trastornos mentales, el funcionamiento cognitivo, la red de apoyo y la adherencia, entre otros) la evaluación incluye el consumo de sustancias: alcohol, tabaco y otras lícitas o ilícitas. A lo largo de este capítulo se abordan los aspectos más relevantes relacionados con la identificación, la evaluación, el tratamiento y la prevención de recaídas a lo largo de todo el proceso de THO.

## Trastorno por consumo de sustancias

El trastorno por consumo de sustancias (TCS) es una condición multifactorial y compleja,<sup>4</sup> resultado de la combinación de diversos factores biopsicosociales en individuos genéticamente susceptibles.<sup>5</sup> El TCS comprende diversas clases de drogas: alcohol, tabaco, cafeína, inhalantes, opiáceos, estimulantes (cocaína, anfet-

minas y otros estimulantes), ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y cannabis, entre otros, cuyo consumo en exceso provoca una activación directa del sistema de recompensa del cerebro, lo que favorece el reforzamiento de los comportamientos asociados a su consumo, perpetuando la conducta. El TCS incluye un espectro de manifestaciones que van desde un consumo leve hasta un consumo grave. Se caracteriza por la pérdida de control de consumo, un consumo compulsivo y un estado emocional negativo cuando se suspende o reduce su consumo. Posee un curso crónico con recaídas. Dicho término ha sustituido el de “adicción”, que traía consigo un estigma hacia el paciente y todo lo relacionado con él. Se debe abandonar la idea de que este trastorno es una falla moral, es decir, una falta de voluntad en los individuos que lo padecen.

Para establecer el diagnóstico los pacientes deberán presentar al menos dos criterios de los 12 incluidos en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* de la *American Psychiatric Association* (APA), quinta edición,<sup>6</sup> o cumplir con los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición.

En los pacientes con TCS la comorbilidad con algún otro trastorno mental se conoce como patología dual. Esta situación es altamente prevalente, por lo que se recomienda tamizar una comorbilidad psiquiátrica, y en caso de un tamizaje positivo se deberá corroborar el diagnóstico. La situación de los pacientes con patología dual suele ser más compleja, dadas las necesidades diferentes de atención y tratamiento que afectan su pronóstico.<sup>7</sup>

## TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL

El trastorno por consumo de alcohol (TCA) se encuentra entre los más prevalentes trastornos mentales de todo el mundo. Afecta predominantemente a los hombres, pero su incidencia en las mujeres se ha incrementado en los últimos años.<sup>8</sup> A pesar de ser un problema de salud pública a nivel mundial, su identificación y tratamiento apropiados continúan siendo limitados.<sup>9</sup> Son diversos los factores asociados al retraso del diagnóstico y el tratamiento apropiado, los cuales incluyen factores propios del paciente, del médico y del sistema de salud, así como socioeconómicos.<sup>10-12</sup>

La *American Society of Transplantation* y la *American Society for the Study of Liver Disease* recomiendan la referencia temprana de pacientes con enfermedad hepática por alcohol (EHA) a un centro de THO para la realización de un abordaje integral y el establecimiento de un plan de tratamiento individualizado que permita alcanzar los objetivos del trasplante.<sup>1</sup> En la etapa inicial de los THO no se consideraba a la EHA como una indicación adecuada;<sup>13</sup> sin embargo, en los

últimos 20 años su indicación se ha incrementado en la EHA.<sup>14,15</sup> Diferentes estudios han señalado tasas de supervivencia de los receptores de THO por EHA similares a las de otras indicaciones.<sup>16,17</sup> A pesar de ello, se estima que aproximadamente 95% de los pacientes con EHA con indicación de THO no son referidos para su evaluación.<sup>1,2,18</sup> La mayoría de los centros de trasplante a nivel mundial solicitan que los pacientes con EHA y TCA demuestren una abstinencia de alcohol de al menos seis meses para ser ingresados en una lista de espera, así como para que se sometan a un tratamiento y un seguimiento para el TCA, y comprobar su abstinencia. La solicitud de este tiempo de abstinencia en muchos casos es incompatible con el pronóstico.

La recurrencia del consumo de alcohol es motivo para darlos de baja de la lista de espera; en algunos centros es eliminado de la lista de manera definitiva, pero en otros el paciente deberá demostrar nuevamente otros seis meses de abstinencia.<sup>19-21</sup> Sin embargo, pocos son los centros que incluyen programas especializados para el tratamiento del TCA, los cuales deberán brindar atención a través de las diferentes etapas del proceso de THO, incluido el seguimiento a largo plazo.<sup>22</sup>

## Identificación

Existen diferentes métodos para detectar el consumo excesivo de alcohol. Los más utilizados son el cuestionario de identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT: *Alcohol Use Disorders Identification Test*) y el AUDIT conciso. El AUDIT es un cuestionario de 10 ítems, desarrollado por la Organización Mundial de la Salud para determinar si el consumo de alcohol durante los últimos 12 meses se puede considerar peligroso.<sup>23</sup> Para su administración el clínico deberá tener ciertas consideraciones: ser amable y no amenazador con el paciente, enunciar claramente el objetivo del tamizaje y su importancia para la atención, y otorgarle la seguridad de que los resultados de la evaluación serán utilizados para brindarle una mejor atención basada en principios bioéticos y científicos; por su parte, el paciente no deberá presentar datos de encefalopatía ni estar intoxicado. Las puntuaciones del AUDIT varían de 0 a 40. Desde una perspectiva técnica, las puntuaciones más altas representan una mayor probabilidad de consumo nocivo de alcohol. Se recomienda que las puntuaciones totales iguales a o mayores de 8 se consideren como indicadores de consumo de riesgo y consumo perjudicial, así como de una posible dependencia de alcohol (sensibilidad de 60% y especificidad de 87% para el consumo dañino, y sensibilidad de 87% y especificidad de 75% para el consumo de riesgo).<sup>23</sup> Debido a que los efectos del alcohol varían según el peso corporal y las diferencias metabólicas, reducir el corte en un punto a una puntuación de 7 para todas las mujeres y los hombres mayores de 65 años de edad incrementa la sensibilidad en estos grupos poblacionales.

El AUDIT conciso es un instrumento breve derivado del AUDIT para la detección de problemas con el consumo de alcohol. Este instrumento contiene tres preguntas con opciones de respuesta de 0 a 4 puntos. Se califica en una escala de 0 a 12 puntos. Los puntos de corte para identificar un consumo de riesgo es  $\geq 4$  en los hombres y  $\geq 3$  en las mujeres. Tiene una sensibilidad de 90 a 98% para el abuso de alcohol o dependencia y una especificidad de 40%.<sup>23-25</sup>

Después del tamizaje se recomienda confirmar el diagnóstico a través de una evaluación especializada. La historia clínica y diversas evaluaciones complementarias ayudan a entender este trastorno. Además, brindan las bases para el establecimiento del plan de tratamiento, el cual deberá seguir el modelo centrado en el paciente. La mayoría de estos elementos son subjetivos, proclives a engaño u olvido, por lo que en este tipo de pacientes es fundamental contar con otras fuentes de información y, en algunos casos, el uso de biomarcadores. Para establecer el diagnóstico de TCA se utilizarán los criterios diagnósticos del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, quinta edición, o de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición.<sup>6,26</sup> Si se utilizan los criterios del manual, se deberá establecer su gravedad y especificar su temporalidad (cuadro 4-1).

## Tratamiento

Cuando se atiende a personas que abusan del alcohol, dentro y fuera del contexto del THO, los médicos deben considerar algunos principios generales, como<sup>27</sup> construir una relación basada en la confianza, la empatía y el respeto sin prejuicios y con respeto a su dignidad; considerar el estigma que existe sobre esta población; garantizar la confidencialidad y la privacidad; promover una comunicación asertiva; garantizar la adecuada comprensión del trastorno, las comorbilidades médicas y psiquiátricas, el curso clínico y las opciones de tratamiento, con el objetivo de promover una adecuada toma de decisiones clínicas y la participación de la familia o red de apoyo a lo largo de todo el proceso de tratamiento. Se requiere brindarles información acerca del trastorno, los tratamientos y el pronóstico, y establecer con el paciente y la familia o red de apoyo los objetivos y planes de tratamiento a través de las diferentes etapas del proceso de trasplante.

El TCA es un trastorno crónico, por lo que la remisión completa y sostenida, y la prevención de recaídas son los objetivos principales del tratamiento.<sup>28</sup> Recientemente ha crecido el interés en la reducción del daño, que consiste en disminuir el consumo excesivo de alcohol.<sup>9</sup> La abstinencia permanente se logra sólo después de varios años de abstinencia de alcohol ( $> 5$  años). A pesar de ello, la recaída puede ocurrir incluso después de décadas de abstinencia. En la actualidad se dispone de diversas estrategias de tratamiento, las cuales se comentan brevemente a continuación.

**Cuadro 4–1. Trastorno por consumo de alcohol: criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, quinta edición<sup>6</sup>**

Un modelo problemático de consumo de alcohol que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:

1. Se consume alcohol con frecuencia en cantidades mayores o durante un tiempo más prolongado del previsto
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fallidos de abandonar o controlar el consumo de alcohol
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir alcohol, consumirlo o recuperarse de sus efectos
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir alcohol
5. Consumo recurrente de alcohol que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar
6. Consumo continuado de alcohol a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por los efectos del alcohol
7. El consumo de alcohol provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio
8. Consumo recurrente de alcohol en situaciones en las que provoca un riesgo físico
9. Se continúa con el consumo de alcohol a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por su ingestión
10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos:
  - a. Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de alcohol para conseguir la intoxicación o el efecto deseado
  - b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de alcohol
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los siguientes hechos:
  - a. Presencia de síndrome de abstinencia característico del alcohol
  - b. Se consume alcohol (o alguna sustancia muy similar, como una benzodiazepina) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia

Especificar si:

- a. Hay remisión inicial: después de haberse cumplido previamente todos los criterios de un trastorno por consumo de alcohol, no se ha cumplido ninguno de ellos durante un mínimo de tres meses, pero sin llegar a 12 meses (excepto el criterio 4)
- b. Hay remisión continuada: después de haberse cumplido previamente todos los criterios de un trastorno por consumo de alcohol, no se ha cumplido ninguno de ellos durante un periodo de 12 meses o más (excepto el criterio 4)

Especificar la gravedad actual:

Leve: presencia de dos o tres síntomas

Moderada: presencia de cuatro o cinco síntomas

Grave: presencia de seis o más síntomas

---

## Tratamientos farmacológicos

En el tratamiento de los TCA se han utilizado diversos medicamentos tanto en la atención primaria como en la especializada, incluyendo el escenario de THO.

Los medicamentos más empleados se muestran en el cuadro 4–2. Todos ellos cuentan con evidencia de su utilidad y eficacia, con diferentes indicaciones y riesgo que deberán ser considerados en la atención de pacientes en protocolo de trasplante, particularmente en aquellos en quienes la indicación del trasplante sea una cirrosis hepática descompensada.<sup>9,29</sup> No se recomienda el uso de antidepresivos para el tratamiento del TCA, sino únicamente en caso de comorbilidad que justifique su indicación. El uso de benzodiazepinas se deberá evitar por el riesgo de abuso, dependencia, alteración en el funcionamiento cognitivo y empeoramiento de la encefalopatía hepática. La única indicación será el tratamiento de un síndrome de abstinencia al alcohol o algún trastorno mental para el cual esté indicado su uso.

La APA recomienda el uso de naltrexona o acamprosato como medicamento de primera línea en los pacientes con un TCA de moderado a grave. El uso de topiramato, disulfiram y gabapentina es recomendado en los pacientes que no respondieron o fueron intolerantes a los medicamentos de primera línea, o en aquellos que así lo prefieran.<sup>30</sup> No se recomienda el uso de naltrexona en los sujetos que consuman opioides o padezcan insuficiencia hepática, por lo que es limitado su uso en la población de THO.

Se recomienda un enfoque individualizado en el momento de establecer el plan de tratamiento. Para individualizar el tratamiento se deberá considerar no sólo la gravedad del TCA, sino también el grado de deterioro del funcionamiento hepático; la presencia de cirrosis; la presencia, el tipo y la gravedad de las descompensaciones; la tasa de filtración glomerular; las comorbilidades médicas y psiquiátricas; el funcionamiento cognitivo (incluyendo la presencia y la gravedad de la encefalopatía hepática); las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas; la disponibilidad de los fármacos y las intervenciones psicoterapéuticas; y las preferencias del paciente. El tratamiento farmacológico se deberá mantener durante al menos seis meses, momento en el cual habrá que evaluar su utilidad (hasta el momento no existen pautas de duración del tratamiento).

## **Tratamiento conductual y psicosocial**

Los tratamientos psicosociales pueden motivar al paciente a iniciar un tratamiento, reducir el consumo de alcohol, lograr la abstinencia y su mantenimiento, y mejorar la adherencia a los tratamientos farmacológicos. Se trata de los tratamientos más utilizados, la mayoría de los cuales se centran en el paciente, pero algunos pueden incluir a los familiares y los recursos comunitarios. Pueden ser llevados a cabo de forma individual, grupal o familiar. Estas estrategias incluyen la entrevista motivacional, las intervenciones breves, la psicoterapia cognitivo-conductual, el programa de 12 pasos, los tratamientos residenciales, los contratos de abstinencia y la terapia familiar y de pareja.<sup>9,28,31,32</sup>

**Cuadro 4–2. Medicamentos utilizados para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol**

Medicamento	Indicación	Dosis	Efectos adversos más frecuentes	Hepatotoxicidad	Comentarios
<b>Aprobados por la Food and Drug Administration</b>					
Disulfiram	Mantenimiento de la abstinencia	De 250 a 500 mg/día	Moderados: somnolencia, mareo Severos (raros): neuritis óptica, neuropatía, psicosis, síndrome confusional <sup>55</sup>	Elevación de AST en uso crónico (hasta en 25% de los casos); > 3 veces el límite en 4%. DILI en un caso por cada 10 000 a 30 000 paciente/año. Hepatotoxicidad en las primeras 2 a 12 semanas de uso  Puntuación de probabilidad de hepatotoxicidad: A <sup>56</sup>	Utilizado sólo para mantener la abstinencia, no para reducir el consumo, debido a la interacción con el alcohol
Acamprosato	Mantenimiento de la abstinencia	1 998 mg/día	Diarrea en uno de cada cuatro pacientes. Otros: fatiga, anorexia, somnolencia, cefalea y parestesia <sup>57</sup>	Sin elevación enzimática ni aparente daño hepático. Puntuación de probabilidad de hepatotoxicidad: E <sup>58</sup>	Sin metabolismo hepático La mayoría excretado en la orina sin cambios. Requiere ajuste de dosis en TFG < 50 mL/min. Evitar en el síndrome hepatorenal
Naltrexona	Tratamiento de la dependencia	50 mg/día	Somnolencia (29%), náusea (25%), vómito (17%), hiporexia (18%), insomnio (16.4%) y mareo (12%) <sup>59</sup>	No sufre metabolismo de primer paso  Elevación de las enzimas hepáticas (de 0 a 50%); en la mayoría de los casos es transitoria; elevaciones > 3 veces el	Antagonista opioide sintético. Vigilancia en uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos y opioides

**Cuadro 4–2 (continuación). Medicamentos utilizados para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol**

Medicamento	Indicación	Dosis	Efectos adversos más frecuentes	Hepatotoxicidad	Comentarios
Naltrexona de acción prolongada	Tratamiento de dependencia ambulatoriamente	380 mg vía intramuscular/cada mes	Somnolencia (29%), náusea (25%), vómito (17%), hiporexia (18%), insomnio (16.4%) y mareo (12%) <sup>59</sup>	límite en 1% Puntuación de probabilidad de hepatotoxicidad: E <sup>60</sup> Elevación de las enzimas hepáticas (de 0 a 50%); en la mayoría de los casos es transitoria; elevaciones > 3 veces el límite en 1% Puntuación de probabilidad de hepatotoxicidad: E <sup>60</sup>	Antagonista opioide sintético. Vigilancia del uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos y opioides
<b>No aprobados por la <i>Food and Drug Administration</i></b>					
Topiramato	Tratamiento de la dependencia Reducción del consumo	De 75 a 300 mg/día, divididos en dos dosis	Parestesia (59%); disgeusia (23%), anorexia (19%), inatención (15%), nerviosismo (14%), mareo (11%), bradipsiquia y pérdida de peso <sup>61</sup>	Elevación de AST < 1%. Por sí sola rara vez se ha asociado a daño hepático. Puntuación de probabilidad de hepatotoxicidad: C <sup>62</sup>	Inicio de 25 a 50 mg/día, con incremento semanal de dosis (de 25 a 50 mg). Contraindicado en pacientes con antecedente y riesgo de acidosis metabólica, cálculos renales, glaucoma de ángulo cerrado. <sup>61</sup> No recomendado en EH
Gabapentina	Tratamiento de la dependencia Adyuvante en el síndrome de abstinencia Reducir su consumo	De 600 a 1 800 mg/día, dividido en tres dosis	Mareo, somnolencia, ataxia, <i>nistagmus</i> <sup>63</sup>	En ensayos clínicos de dolor neuropático y epilepsia no se asocia a incremento de enzimas hepáticas. Reportes de casos de hepatotoxicidad, sin determinarse el mecanismo. Puntuación de probabilidad de hepatotoxicidad: E <sup>60</sup>	Excreción urinaria 100%; requiere ajuste < 60 mL/min (TFG) Útil en insomnio y ansiedad Potencial de abuso e intoxicación. Evitar en el síndrome

**Cuadro 4–2 (continuación). Medicamentos utilizados para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol**

Medicamento	Indicación	Dosis	Efectos adversos más frecuentes	Hepatotoxicidad	Comentarios
Baclofén	Tratamiento de la dependencia	De 10 a 150 mg/día, dividido en cuatro dosis	Vértigo, somnolencia, sedación, depresión, parestesia y espasmos musculares <sup>65</sup>	Información limitada. En los ensayos clínicos no se reporta elevación enzimática durante su uso crónico. Reporte de elevación de AST en 5% de los casos, existe escasa información de su duración y gravedad. Puntuación de probabilidad de hepatotoxicidad: C <sup>64</sup>	hepatorrenal No recomendado en EH  Aprobado en Francia, dosis máxima de 80 mg Evitar en el síndrome hepatorrenal No recomendado en EH
Nalmefeno	Reducción del consumo	De 5 a 80 mg/día, dividido en dos dosis	Náusea, mareo, insomnio, cefalea, vómito, fatiga <sup>67</sup>	No ha sido asociado Puntuación de probabilidad de hepatotoxicidad: E <sup>68</sup>	Aprobado en la Unión Europea Metabolizado por glucuronidación. Antagonismo $\mu$ y $\delta$ receptores opioides
<b>Agentes nuevos</b>					
Ondansetrón	Reducción del consumo y mantenimiento de la abstinencia <sup>69,70</sup>	8 $\mu$ g/kg/día	Diarrea, constipación y cefalea, insomnio, cefalea	Reportes de incremento de enzimas leve y transitorio Puntuación de probabilidad de hepatotoxicidad: D <sup>71</sup>	Reduce el consumo y el antojo de consumo en combinación con naltrexona. Vigilar la toxicidad serotoninérgica en combinación con otros medicamentos (p. ej., antidepresivos, antipsicóticos y opioides)

**Cuadro 4–2 (continuación). Medicamentos utilizados para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol**

Medicamento	Indicación	Dosis	Efectos adversos más frecuentes	Hepatotoxicidad	Comentarios
Vareniciclina	Reducción del consumo <sup>72</sup> Antiantojo de consumir <sup>73</sup>	2 mg/día, dividido en dos dosis	Mareo, somnolencia, fatiga, ansiedad, depresión, irritabilidad, insomnio, inatención y náusea	Mayor elevación enzimática que con el placebo, la cual es transitoria. No se ha asociado a hepatitis o ictericia. Puntuación de probabilidad de hepatotoxicidad: C <sup>74</sup>	Tratamiento de la dependencia del tabaco <sup>75</sup> Evitar en el síndrome hepatorenal

AST: aspartato aminotransferasa; DILI: daño hepático inducido por medicamentos; TFG: tasa de filtración glomerular; EH: encefalopatía hepática.

## Factores asociados a la recurrencia de consumo

Una vez identificado el TCA e iniciado el tratamiento se deberán identificar las características que incrementan la probabilidad de recaída en el consumo de alcohol después del THO, con el objetivo de planificar un plan de tratamiento individualizado.<sup>33,34</sup> Las diferentes características identificadas incluyen la abstinencia menor de seis meses (no deberá considerarse este punto de corte como absoluto a la hora de seleccionar a los pacientes), la gravedad y el tiempo de duración del TCA, los antecedentes familiares de TCA, el apoyo familiar y social limitado, la participación en actividades con exposición al alcohol, la patología dual (p. ej., depresión), la escasa conciencia de la enfermedad, el mayor consumo de alcohol, los múltiples intentos fallidos de abandono del alcohol, la comorbilidad con otras sustancias y la inestabilidad en el trabajo y con la pareja. Para ello se han diseñado diversos instrumentos de medición de la probabilidad de recurrencia<sup>34</sup> (cuadro 4–3).

## Biomarcadores de alcohol

La APA recomienda el uso de biomarcadores para contribuir al diagnóstico y apoyar el tratamiento, y como herramienta útil para discutir las recaídas y el mantenimiento de la abstinencia, pero no como instrumentos de persecución y castigo

**Cuadro 4–3. Instrumentos de predicción de consumo de alcohol en el periodo postrasplante**

Instrumento	Factores de riesgo	Puntaje	Interpretación	
<i>University of Michigan Alcoholism Prognosis Score (MAPS)</i>	1. Paciente y familia	4	Puntaje total: de 5 a 20 Un puntaje mayor indica menor riesgo de recurrencia	
	1. Conciencia del alcoholismo	3		
	2. Paciente solamente	2		
	3. Familia solamente	1		
	4. Ninguno			
	2. Índices de pronóstico	Presente = 3 Ausente = 1		
	1. Actividades sustitutas			
	2. Consecuencias conductuales			
	3. Esperanza y autoestima			
	4. Relaciones sociales			
<i>Alcohol Relapse Risk Assessment (ARRA)</i>	3. Estabilidad social	Presente = 1 Ausente = 0	Puntaje total: 0–9 Probabilidad de recurrencia:	
	1. Trabajo estable			
	2. Residencia estable			
	3. Vivir acompañado			
	4. Pareja estable			
	1. Ausencia de hepatocarcinoma	Presente: 1 punto Ausente: 0 puntos		ARRA I: 0 puntos ARRA II: 8% ARRA III: 57% ARRA IV: 75%
	2. Dependencia del tabaco			
	3. Consumo continuado de alcohol luego del diagnóstico de enfermedad hepática			
	4. Baja motivación para suspender el consumo	Categorías:		
	5. Estrategias poco adaptativas para el manejo de estrés	ARRA I: 0 puntos		
6. Ausencia de rehabilitación para el alcoholismo	ARRA II: de 1 a 3 puntos			
7. Soporte familiar limitado				
8. Ausencia de consecuencias no médicas del consumo	ARRA III: de 4 a 6 puntos			
9. Participación en actividades con exposición al alcohol	ARRA IV: de 7 a 9 puntos			
<i>High–Risk Alcoholism Relapse (HRAR)</i>	1. Duración del consumo pesado (años)		Puntaje total: de 0 a 6 < 4 bajo riesgo ≥ 4 alto riesgo	
	< 11	0 puntos		
	De 11 a 25	1 punto		
	> 25	2 puntos		
	2. Promedio de bebidas consumidas al día			
	< 9	0 puntos		
	De 9 a 17	1 punto		
> 17	2 puntos			

**Cuadro 4–3 (continuación). Instrumentos de predicción de consumo de alcohol en el periodo postrasplante**

Instrumento	Factores de riesgo	Puntaje	Interpretación
<i>Sustained Alcohol use post–Liver Trans-plantation (SALT)</i>	3. Número de tratamientos residenciales para el alcoholismo		
	0	1 punto	
	1	1 punto	
	> 1	2 puntos	
	1. > 10 bebidas/día en la actualidad	+ 4 puntos	Puntaje total: de 0 a 11
2. $\geq 2$ tratamiento fallidos para alcoholismo	+ 4 puntos	Una puntuación SALT > 5 demostró un valor predictivo positivo de 25%; una puntuación SALT < 5 demostró un valor predictivo negativo de 95% para el consumo sostenido de alcohol después del trasplante de hígado	
3. Antecedente de problemas legales asociados al consumo	+ 2 puntos		
4. Antecedente de consumo de sustancias (no incluye cannabis)	+ 1 punto		

en los pacientes. Es necesario sensibilizar al paciente y su red de apoyo, así como al equipo de salud, acerca de su uso.<sup>30</sup> Los biomarcadores más utilizados y sus principales características se muestran en el cuadro 4–4.

## TABACO

La nicotina contenida en el tabaco es una de las sustancias más adictivas, y su consumo es uno de los principales factores de riesgo de cáncer y enfermedades cardiovasculares, respiratorias y muchas otras enfermedades crónicas.<sup>35</sup> Se ha prestado poca atención a los efectos del tabaquismo en el hígado. La evidencia clínica indica que fumar cigarrillos afecta negativamente la incidencia y la gravedad de la enfermedad hepática por hígado graso, la progresión de la fibrosis, el desarrollo del carcinoma hepatocelular y los resultados de los pacientes con enfermedad hepática avanzada.<sup>36,37</sup> En la actualidad la mayoría de los centros de trasplante de EUA consideran el consumo actual de tabaco como una contraindicación absoluta.<sup>38</sup> No existe un consenso que considere el consumo actual de tabaco como

**Cuadro 4–4. Biomarcadores para la identificación de consumo de alcohol en el programa de trasplante hepático**

Biomarcador	Muestra biológica	Tiempo de ventana	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Limitaciones
<b>Biomarcadores indirectos</b>						
Gamma glutamil trans-peptidasa	Suero	De 2 a 4 semanas	> 55 U/L	85.7	39.7	Resultado inespecífico; falso positivo en enfermedades hepatobiliares, obesidad, diabetes, hipertensión, hipertrigliceridemia, uso antiepilépticos y anticoagulantes
Volumen corpuscular medio	Suero	Desconocido, vida media ~ 40 h	> 94 fL	75	55.7	Resultados inespecíficos, causas diversas de falsos positivos
Aspartato aminotransferasa	Suero	7 días, pero considerar la variabilidad	> 35 U/L	67.9	56.3	Resultados inespecíficos, causas diversas de falsos positivos
Alanina aminotransferasa	Suero	–	> 50 U/L	29.6	76.2	Resultados inespecíficos, causas diversas de falsos positivos
% transferrina deficiente	Suero	De 2 a 4 semanas	≥ 2.5%	52.7	87.8	Falsos positivos; colangitis biliar primaria; trasplante combinado páncreas–riñón
carbohidrato			> 2.6%	25.0	98.6	
<b>Biomarcadores directos</b>						
Etanol	Suero	De 10 a 12 h	≥ 0.1 g/kg	–	–	Uso en consumo agudo; velocidad de eliminación incrementada en consumo crónico
Metanol	Suero	> 48 h	≥ 5 mg/L	22.2	99.3	Uso en consumo agudo; velocidad de eliminación incrementada en consumo crónico
Etilil glucurónico	Orina	> 80 h	≥ 0.5 mg/L	89.3	98.9	Amplia ventana de detección comparada con etanol/metanol. Útil en consumo bajo. Falsos positivos en consumo de alcohol no intencional (vinos de

**Cuadro 4-4 (continuación). Biomarcadores para la identificación de consumo de alcohol en el programa de trasplante hepático**

Biomarcador	Muestra biológica	Tiempo de ventana	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Limitaciones
Etilil glucurónico	Cabello	6 meses	≥ 7 pg/mg De 8 a 29 pg/mg	76.0 85	91.0 97	cocina, medicamentos para resfriado de venta libre), enjuagues bucales (4 veces/día más de tres días consecutivos), uso de alcohol en gel  Costoso, escasa disponibilidad amplia ventana de detección. Falsos positivos en consumo de alcohol no intencional (vinos de cocina, medicamentos para resfriado de venta libre), enjuagues bucales (4 veces/día más de tres días consecutivos), uso de alcohol en gel

una contraindicación absoluta o una contraindicación relativa.<sup>39</sup> Se recomienda que cada centro analice la evidencia relacionada con el tabaquismo y el trasplante hepático para establecer sus lineamientos acerca de llevar a cabo un trasplante o no en los pacientes fumadores, y crear un plan de atención especializada que forme parte de la atención y el seguimiento de estos pacientes.

En el estudio de Ehlers y col.<sup>40</sup> se examinaron la prevalencia de tabaquismo antes del trasplante (cualquier indicación) y la tasa de recaídas en el periodo posttrasplante, y su uso comórbido con alcohol. Del total de la muestra (n = 202 receptores de THO) 66% reportaron un consumo de tabaco antes (de ellos 58% consumían en promedio de una a dos cajetillas al día) y sólo 7% recibieron tratamiento especializado para el tabaquismo; del total de los fumadores 54% consumieron también alcohol. Se identificó una recaída de 15% en el periodo postrasplante; sólo uno de los pacientes que tuvieron consumo de tabaco luego del THO contaba con el antecedente de consumo de tabaco antes del THO (67% consumían menos de una cajetilla al día).

Cuando se compararon los que se mantuvieron abstinentes y los que recurrieron en el consumo se observó que estos últimos consumieron alcohol después del THO (razón de momios 1.79; intervalo de confianza [IC] 95% de 0.75 a 4.27; p = 0.026), tuvieron menos tiempo de abstinencia al tabaco antes del THO (definido como dos años; razón de momios 3.11; IC 95% de 1.14 a 8.51; p = 0.009) y

mostraron una mayor duración del consumo (razón de momios 26.15; IC 95% de 6.03 a 113.35;  $p = 0.001$ ).

La información acerca del impacto que tiene el tabaquismo en los pacientes sometidos a THO es escasa. El consumo de tabaco se ha asociado a diversos desenlaces, como el retraso de la cicatrización<sup>41</sup> y los eventos vasculares en el postrasplante inmediato (trombosis arteriales), en comparación con aquellos sin el antecedente (17.8 vs. 8%;  $p = 0.02$ ), identificando que su suspensión dos años antes del trasplante redujo el riesgo 77.6%.<sup>42</sup> El consumo de tabaco se ha asociado a incremento de la mortalidad general luego del trasplante (cociente de riesgo [HR, por sus siglas en inglés] 2.23; IC 95% de 1.08 a 4.61;  $p = 0.03$ ) y a mayor mortalidad debida a eventos cardiovasculares (HR 10.91; IC 95% de 1.22 a 97.92;  $p = 0.033$ ).

Durante el postrasplante inmediato los pacientes que consumían tabaco tuvieron una mayor incidencia de neumonía (48 vs. 18%;  $p = 0.006$ ) y sepsis (HR 4.46; IC 95% de 1.06 a 18.73;  $p = 0.041$ ). El consumo de tabaco en el momento del trasplante no se asoció a menor supervivencia del injerto, rechazo agudo (42 vs. 40%;  $p = 0.873$ ), rechazo crónico (7 vs. 5%,  $p = 0.796$ ) y recurrencia de enfermedad hepática (21 vs. 27%;  $p = 0.467$ ).<sup>43</sup>

A pesar de los resultados publicados, hasta ahora existe poca información acerca de las estrategias de atención y tratamiento del tabaquismo en los pacientes en proceso de THO. En la actualidad no se cuenta con guías para el tratamiento especializado en esta población. Las estrategias de identificación, consejería y tratamiento se reducen en frecuencia a través del seguimiento postrasplante.<sup>44</sup>

## **Consejería breve para el cese del consumo de tabaco**

La consejería, entendida como la orientación y el apoyo para dejar de fumar, constituye una intervención de primera línea, y su uso sistemático se propone en todo fumador que entra en contacto con los servicios de salud. Representa la intervención comportamental inicial para el cese del tabaco una vez identificado el fumador, la cual puede ser realizada en menos de 10 min y en una sola ocasión. Existen otros métodos estructurados que pueden servir de guía para realizar estas intervenciones breves, como la estrategia de las cinco “A” y la estrategia de las cinco “R”.<sup>45</sup>

## **Tratamiento farmacológico**

Se debe ofrecer tratamiento farmacológico a los fumadores motivados que no mejoren con la terapia no farmacológica, en quienes exista comorbilidad psiquiá-

trica, como depresión, o cuando la dependencia de la nicotina sea grave. Son diversos los medicamentos autorizados por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento del tabaquismo (bupropión, chicles, parches, inhalador y aerosol de nicotina, vareniclina). No existen lineamientos para la selección de medicamentos de primera línea en los pacientes con trasplante hepático, por lo que el plan de tratamiento deberá ser individualizado.

## OTRAS SUSTANCIAS

Existe un gran interés en el impacto que tiene el consumo actual y pasado de sustancias en los desenlaces del trasplante de órganos; persiste la preocupación sobre el riesgo de recurrencia y el impacto que ésta pudiera tener en los desenlaces.<sup>46</sup> En general se requiere la abstinencia del consumo de sustancias para ser receptor de THO; el tiempo requerido varía según el centros. La mayor parte de la literatura relacionada con el uso de sustancias se ha centrado en el consumo de alcohol, por lo que la información del consumo de otras sustancias es limitada.

A continuación se analizan los principales estudios que analizan este tema. En el estudio de una cohorte realizado por Schult y col.<sup>47</sup> se incluyeron 190 receptores de THO, y se identificó una prevalencia de consumo de sustancias ilícitas en 35% de los participantes; el consumo fue mayor en los que sufrían EHA (43.6%), virus de la hepatitis C (VHC) y hepatocarcinoma (53.6%), en comparación con los que presentaban amiloidosis familiar, colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria (21.1%) ( $p < 0.001$ ). Las sustancias consumidas con más frecuencia fueron la marihuana (31%), las anfetaminas (16%), la cocaína, los inhalantes y los alucinógenos (8%). En otros estudios han identificado resultados similares. Kotwani y col.<sup>48</sup> identificaron una prevalencia de consumo de sustancias ilícitas de 46%, y la principal droga consumida fue la marihuana (48%). En el mismo estudio el consumo reciente de drogas ilícitas se asoció a un mayor riesgo de muerte pretrasplante o exclusión de THO, en comparación con la ausencia de consumo ( $p = 0.004$ ). En el estudio de Sacco y col.<sup>49</sup> se identificó el consumo de drogas ilícitas antes del trasplante en 61% de los pacientes, de los cuales 59% consumieron varias sustancias. Las sustancias más frecuentes antes del trasplante fueron la marihuana (48%), los opioides (46%), la cocaína (34%), los sedantes (22%), la heroína (16%) y las anfetaminas (18%); durante el seguimiento en el periodo postrasplante 16.4% reportaron consumo de marihuana y 3% de cocaína. En el estudio realizado por Gedaly y col.<sup>50</sup> se identificó una prevalencia de consumo de sustancias de 47.4%; las sustancias consumidas antes del THO fueron narcóticos (17.5%), marihuana (28.5%), cocaína (16.1%) y drogas intravenosas (15.3%). Durante el seguimiento postrasplante en 17.2% de los receptores se evi-

denció el consumo de sustancias ilícitas, de las cuales las más frecuentes fueron la marihuana (13.9%), la cocaína (3.5%) y las anfetaminas (0.7%). A través del análisis multivariado el único factor que se asoció al consumo de sustancias durante el periodo postrasplante fue el antecedente de consumo de sustancias antes del trasplante ( $p = 0.017$ ). De Gottardi y col.<sup>51</sup> hicieron un estudio multicéntrico que incluyó a 59 receptores de THO con antecedente de consumo de drogas intravenosas; la muestra en su mayoría estuvo conformada por hombres (84.7%), y las principales indicaciones de trasplante fueron las infecciones virales hepáticas (91.5%). De ellos, 16.9% de los participantes tuvieron terapia de sustitución en el pretrasplante y sólo 6.8% la mantuvieron luego del trasplante. Dos receptores del total de la muestra recurrieron en el consumo de drogas intravenosas (heroína) durante el seguimiento (3.4%). Los casos de recurrencia murieron (a los 18 y 41 meses del trasplante). La supervivencia global fue de 84, 66 y 61% a 1, 5 y 10 años, respectivamente, luego del THO. En el análisis multivariable no se identificaron factores significativos asociados a la supervivencia. Ranney y col.<sup>52</sup> analizaron de forma retrospectiva a todos los adultos que fueron evaluados para THO en la unidad de trasplante hepático de la Universidad de Michigan, EUA, durante el periodo del 1 de enero de 1999 al 1 de junio de 2007. De los 1 489 pacientes incluidos se identificó que 155 consumían marihuana, los cuales eran significativamente más jóvenes (48.3 vs. 52.1 años;  $p = 0.001$ ), la mayoría de sexo masculino (78.1 vs. 63.0%,  $p = 0.001$ ), tenían infección por VHC (63.9 vs. 40.6%;  $p = 0.001$ ) y su probabilidad de recibir el THO (21.8 vs. 14.8%;  $p = 0.048$ ) era menor que la de los pacientes no consumidores. Los consumidores de marihuana tuvieron un mayor riesgo de consumir estupefacientes, benzodiazepinas, anfetaminas, cocaína y barbitúricos ( $p < 0.05$ ). No se apreciaron diferencias en la identificación de consumo de alcohol (3.9 vs. 2.2%;  $p = 0.0164$ ). Las tasas de supervivencia fueron similares en ambos grupos y no se identificó el consumo de marihuana como factor de riesgo de mortalidad (HR 1.09; IC 95% de 0.78 a 1.54). Robaey y col.<sup>53</sup> hicieron un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a todos los receptores de THO con infección por VHC, quienes fueron comparados de acuerdo con el antecedente de drogas intravenosas. La muestra estuvo conformada por 67 receptores, de los cuales siete tuvieron antecedente de consumo de drogas intravenosas (10%). El grupo de pacientes con consumo de drogas intravenosas estaba formado predominantemente por hombres (86%) más jóvenes (47 vs. 58.1 años;  $p = 0.001$ ). La mayoría de los receptores con antecedente de consumo de drogas estaban infectados por VHC genotipos 2 y 3 (60 vs. 16%), en comparación con los no consumidores; 54% del grupo de no consumidores de drogas recibieron tratamiento antiviral antes del trasplante. Ninguno de estos pacientes presentó una respuesta viral sostenida. La tasa de rechazo fue similar en ambos grupos durante el primer año (43% en el grupo de consumidores vs. 42% de los no consumidores [ $p = 1.0$ ]). La supervivencia del grupo de consumidores de dro-

gas intravenosas de la muestra fue de 86, 84 y 81% a uno, tres y cinco años, respectivamente. La supervivencia del injerto hepático fue similar en ambos grupos; en el grupo de no consumidores fue de 82, 77 y 71% a uno, tres y cinco años, respectivamente. La supervivencia en el grupo de consumidores fue de 84% en los tres tiempos de evaluación. Durante el seguimiento no se identificaron casos de recurrencia en el consumo de drogas.

En general parece que el antecedente de consumo de sustancias ilícitas afecta los resultados del THO. Sin embargo, no es posible establecer conclusiones definitivas ni generalizables debido a la falta de uniformidad en los resultados de los diferentes estudios.<sup>54</sup>

## REFERENCIAS

1. **Martin P, Dimartini A, Feng S, Brown R, Fallon M:** Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59(3):1144–1165.
2. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433–485.
3. **García AM, Toapanta YL, Vilatobá M, Cruz MR et al.:** Psychosocial evaluation for liver transplantation: a brief guide for gastroenterologists. *Rev Gastroenterol Méx* 2021;86:172–187.
4. **Zou Z, Wang H, D'Oleire UF, Wang X et al.:** Definition of substance and non-substance addiction. *Adv Exp Med Biol* 2017;1010:21–41.
5. **Prom Wormley EC, Ebejer J, Dick DM, Bowers MS:** The genetic epidemiology of substance use disorder: a review. *Drug Alcohol Depend* 2017;180:241–259.
6. **Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G et al.:** DSM–5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 2013;170:834–851.
7. **Szerman N, Peris L:** Precision psychiatry and dual disorders. *J Dual Diagn* 2018;14:237–246.
8. **Glantz MD, Bharat C, Degenhardt L, Sampson NA, Scott KM et al.:** The epidemiology of alcohol use disorders cross-nationally: findings from the World Mental Health Surveys. *Addict Behav* 2020;102:106128.
9. **Carvalho AF, Heilig M, Pérez A, Probst C, Rehm J:** Alcohol use disorders. *Lancet (London)* 2019;394:781–792.
10. **Mekonen T, Leung J, Chan GCK, Hides L, Connor JP:** Treatment trajectories for alcohol use disorder: where is the gap? *Alcohol Clin Exp Res* 2021:45.
11. **Costa M, Barré T, Coste M, Yaya I, Berenger C et al.:** Screening and care for alcohol use disorder in France: expectations, barriers and levers using a mixed-methods approach. *BMC Public Health* 2020:20.
12. **Probst C, Manthey J, Martínez A, Rehm J:** Alcohol use disorder severity and reported reasons not to seek treatment: a cross-sectional study in European primary care practices. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2015;10:32.
13. **Marroni CA, Medeiros FA Jr, Alves FS, Homercher GL et al.:** Liver transplantation and alcoholic liver disease: history, controversies, and considerations. *World J Gastroenterol* 2018;24:2785–2805.
14. **Guirguis J, Chhatwal J, Dasarathy J, Rivas J et al.:** Clinical impact of alcohol-related

- cirrhosis in the next decade: estimates based on current epidemiological trends in the United States. *Alcohol Clin Exp Res* 2015;39:2085–2094.
15. **Kling CE, Perkins JD, Carithers RL, Donovan DM, Sibulesky L:** Recent trends in liver transplantation for alcoholic liver disease in the United States. *World J Hepatol* 2017;9:1315–1321.
  16. **Rogal S, Shenai N, Kruckenberg K, Rosenberger E et al.:** Post-transplant outcomes of persons receiving a liver graft for alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2018;53:157–165.
  17. **Vassallo GA, Tarli C, Rando MM, Mosoni C, Mirijello M et al.:** Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease: a retrospective study. *Alcohol Alcohol* 2018;53:151–156.
  18. **Kotlyar DS, Burke A, Campbell MS, Weinrieb RM:** A critical review of candidacy for orthotopic liver transplantation in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:734–743.
  19. **Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH:** ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2018;113:175–194.
  20. **Marroni CA et al.:** Liver transplantation and alcoholic liver disease: history, controversies, and considerations. *World J Gastroenterol* 2018;24:2785–2805.
  21. **Addolorato G, Bataller R, Burra P, DiMartini A, Graziadei I et al.:** Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation* 2016;100:981–987.
  22. **Leggio L, Lee MR:** Treatment of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease. *Am J Med* 2017;130:124–134.
  23. **Bohn MJ, Babor TF, Kranzler HR:** The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alcohol* 1995;56:423–432.
  24. **Higgins Biddle JC, Babor TF:** A review of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), AUDIT-C, and USAUDIT for screening in the United States: past issues and future directions. *Am J Drug Alcohol* 2018;44:578–586.
  25. **Verhalle L et al.:** How to screen for at-risk alcohol use in transplant patients? From instrument selection to implementation of the AUDIT-C. *Clin Transplant* 2021;35:e14137.
  26. Organización Panamericana la Salud, Organización Mundial de la Salud: *CIE-10 Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud*. Volumen 1. Introducción Centros Colaboradores de la OMS para la Clasificación de Enfermedades. Informe de la Conferencia Internacional para la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. Washington, 1992.
  27. National Collaborating Centre for Mental Health: *Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence*. NICE, 2011.
  28. **Soyka M, Kranzler HR, Hesselbrock V, Kasper S et al.:** Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders. Part 1. Alcoholism, first revision. *World J Biol Psychiatry* 2017;18:86–119.
  29. **Kranzler HR, Soyka M:** Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder. *JAMA* 2018;320:815.
  30. **Reus VI et al.:** The American Psychiatric Association practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. *Am J Psychiatry* 2018;175:86–90.
  31. **Miller WR, Wilbourne PL:** Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction* 2002;97:265–277.
  32. **Worley J:** Review of evidence-based strategies to treat alcohol use disorder. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2021;59:7–11.

33. **Caputo F, Domenicali M, Bernardi M:** Diagnosis and treatment of alcohol use disorder in patients with end-stage alcoholic liver disease. *Hepatology* 2019;70:410–417.
34. **García AM, Toapanta YL, Vilatobá M, Cruz MR, Contreras AG et al.:** Psychosocial evaluation for liver transplantation: a brief guide for gastroenterologists. *Rev Gastroenterol Méx* 2021;86:172–187.
35. Organización Mundial de la Salud: *Tabaquismo*.
36. **Marti AD, Clemente SA, Bataller R:** Cigarette smoking and liver diseases. *J Hepatol* 2022;77:191–205.
37. **Rutledge SM, Asgharpour A:** Smoking and liver disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2020;16:617.
38. **Fleetwood VA, Hertl M, Chan EY:** Liver transplantation to the active smoker: transplant provider opinions and how they have changed?: transplantation in smokers: a survey. *J Gastrointest Surg* 2015;19:2223–2227.
39. **Bright RP:** Denial of hepatic transplantation on the basis of smoking: is it ethical? *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:249–253.
40. **Ehlers SL, Rodríguez JR, Widows MR, Reed AI, Nelson DR:** Tobacco use before and after liver transplantation: a single center survey and implications for clinical practice and research. *Liver Transpl* 2004;10:412–417.
41. **Silverstein P:** Smoking and wound healing. *Am J Med* 1992;93.
42. **Pungpapong S, Manzarbeitia C, Ortiz J, Reich DJ, Araya V et al.:** Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:582–587.
43. **Leithead JA, Ferguson JW, Hayes PC:** Smoking-related morbidity and mortality following liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1159–1164.
44. **Harrington C, Kosirog M, Campbell P, Gregory D, Daud A et al.:** Poor practitioner adherence to clinical tobacco use guidelines in liver transplant recipients. *Transplant Direct* 2022;8(2):e1288.
45. National Library of Medicine: Intervenciones clínicas sobre el tabaquismo. En: *Guía de tratamiento del tabaquismo*. NCBI Bookshelf.
46. **DiMartini A, Crone C, Dew MA:** Alcohol and substance use in liver transplant patients. *Clin Liver Dis* 2011;15:727–751.
47. **Schult A, Stokkeland K, Ericzon BO, Hultcrantz R, Franck J et al.:** Alcohol and drug use prior to liver transplantation: more common than expected in patients with non-alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2019;54(9):1146–1154.
48. **Kotwani P, Saxena V, Dodge JL, Roberts J et al.:** History of marijuana use does not affect outcomes on the liver transplant waitlist. *Transplantation* 2018;102:794–802.
49. **Sacco P, Sultan S, Tuten M, Powell JM, Connelly M et al.:** Substance use and psychosocial functioning in a sample of liver transplant recipients with alcohol-related liver disease. *Transplant Proc* 2018;50:3689–3693.
50. **Gedaly R, McHugh PP, Johnston T et al.:** Predictors of relapse to alcohol and illicit drugs after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation* 2008;86:1090–1095.
51. **De Gottardi A, Hilleret MN, Gelez P, La Mura V, Guillaud O et al.:** Injection drug use before and after liver transplantation: a retrospective multicenter analysis on incidence and outcome. *Clin Transplant* 2010;24:564–571.
52. **Ranney DN, Acker WB, Al-Holou SN, Ehrlichman L, Lee DS et al.:** Marijuana use in potential liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2009;9:280–285.
53. **Robaey G, Nevens F, Stärkel P, Colle I, van Eyken P et al.:** Previous intravenous substance use and outcome of liver transplantation in patients with chronic hepatitis C infection.

- Transplant Proc* 2009;41:589–594.
54. **Majumder P, Sarkar S:** A review of the prevalence of illicit substance use in solid–organ transplant candidates and the effects of illicit substance use on solid–organ transplant treatment outcomes. *Cureus* 2020;12(7):e8986.
  55. **Chick J:** Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. *Drug Saf* 1999;20:427–435.
  56. LiverTox: Clinical and research information on drug–induced liver injury [Internet]: *Disulfiram*. 2021.
  57. **Rösner S, Hackl Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S et al.:** Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004332.
  58. LiverTox: Clinical and research information on drug–induced liver injury [Internet]: *Acamprosate*. 2021.
  59. **Rösner S, Hackl Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M et al.:** Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD001867.
  60. LiverTox: Clinical and research information on drug–induced liver injury [Internet]: *Naltrexone*. 2020.
  61. **Knapp CM, Ciraulo DA, Sarid Segal O, Richardson MA et al.:** Zonisamide, topiramate, and levetiracetam: efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:34–42.
  62. LiverTox: Clinical and research information on drug–induced liver injury [Internet]: *Topiramate*. 2020.
  63. **Mason BJ, Quello S, Shadan F:** Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin Investig Drugs* 2018;27:113–124.
  64. LiverTox: Clinical and research information on drug–induced liver injury [Internet]: *Gabapentin*. 2020.
  65. **Minozzi S, Saulle R, Rösner S:** Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2018:11.
  66. LiverTox: Clinical and research information on drug–induced liver injury [Internet]: *Baclofen*. 2017.
  67. **Van den Brink W, Strang J, Gual A, Sørensen P et al.:** Safety and tolerability of as-needed nalmefene in the treatment of alcohol dependence: results from the phase III clinical programme. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:495–504.
  68. Nalmefene. *Drugs Future* 2020;19:697–698.
  69. **Burnette EM, Nieto SJ, Grodin EN, Meredith LR et al.:** Novel agents for the pharmacological treatment of alcohol use disorder. *Drugs* 2022;82:251–274.
  70. **Litten RZ, Wilford BB, Falk DE et al.:** Potential medications for the treatment of alcohol use disorder: an evaluation of clinical efficacy and safety. *Subst Abuse* 2016;37:286–298.
  71. **López RML et al.:** Serotonin 5–HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Curr Med Chem–Cent Nerv Syst Agents* 2018;24:203–214.
  72. **Burnette EM, Nieto SJ, Grodin EN, Meredith LR et al.:** Novel agents for the pharmacological treatment of alcohol use disorder. *Drugs* 2022;82:251.
  73. **Shen WW:** Anticraving therapy for alcohol use disorder: a clinical review. *Neuropsychopharmacol Rep* 2018;38:105–116.
  74. LiverTox: Clinical and research information on drug–induced liver injury [Internet]: *Varenicline*. 2020.
  75. **O’Malley SS, Zweben A, Fucito LM, Wu R, Piepmeier ME et al.:** Effect of varenicline combined with medical management on alcohol use disorder with comorbid cigarette smoking: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:129–138.



---

# Desnutrición y fragilidad: diagnóstico, impacto y manejo en el candidato a trasplante hepático

---

*Eric Kauffman Ortega*

## INTRODUCCIÓN

La cirrosis es una condición física que predispone al desarrollo de desnutrición, fragilidad y sarcopenia, las cuales son más prevalentes en las etapas avanzadas de la enfermedad hepática. La identificación temprana de estas complicaciones y el establecimiento de medidas preventivas/terapéuticas son de suma importancia en los pacientes con cirrosis, particularmente en los candidatos a trasplante hepático.

## DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE CON CIRROSIS

La prevalencia de desnutrición (o malnutrición) en las personas con cirrosis es variable (de 5 a 92%), lo que refleja brechas en su reconocimiento y en el diagnóstico oportuno. Actualmente la desnutrición se define como un síndrome clínico que surge de un desequilibrio (deficiencia o exceso) de nutrientes que resulta en efectos adversos medibles en la forma o la función de los tejidos corporales (manifestándose fenotípicamente como fragilidad o sarcopenia) o en desenlaces clínicos desfavorables.<sup>1</sup> Son múltiples los factores que contribuyen a la desnutrición en el paciente con cirrosis, como son la disminución del consumo energético y de proteínas (debido a la presencia de ascitis o encefalopatía hepática, anorexia, restricción de agua libre y sal), la malabsorción (defectos en el metabolismo de

los ácidos biliares, sobrecrecimiento bacteriano), el metabolismo alterado de proteínas (estado catabólico con disminución de la síntesis de proteínas), la deficiencia de micronutrientes (zinc, selenio, hierro, magnesio, vitaminas liposolubles e hidrosolubles), el hipermetabolismo (condicionado por el estado inflamatorio crónico) y la desregulación hormonal (incremento de leptina y grelina, resistencia a la insulina, disminución de testosterona).<sup>2</sup>

## **FRAGILIDAD Y SARCOPENIA EN LA CIRROSIS: IDENTIFICACIÓN E IMPACTO EN LOS DESENLACES CLÍNICOS**

La fragilidad se refiere a la representación fenotípica de una función muscular contráctil alterada, la cual se asocia a mayor mortalidad en los pacientes con cirrosis.<sup>1</sup> Su prevalencia estimada es de 17 a 43% en los pacientes ambulatorios,<sup>3</sup> pero llega a estar presente hasta en 68% de los pacientes hospitalizados.<sup>4</sup> Existen múltiples herramientas o escalas para la medición de la fragilidad, la mayoría de ellas creadas y validadas en el paciente ambulatorio; sin embargo, las únicas escalas que han evaluado la relación entre las determinaciones longitudinales y los desenlaces clínicos en los pacientes con cirrosis son el índice de fragilidad hepática (IFH) y la escala de Karnofsky.

El IFH es un índice derivado de 536 pacientes con cirrosis en lista de espera para trasplante (ambulatorios) que consta de tres parámetros físicos (fuerza de agarre, capacidad para levantarse de una silla y balance).

Clasifica a los pacientes en tres grupos: robusto (IFH < 3.2), prefrágil (IFH de 3.2 a 4.5) y frágil (IFH > 4.5). La combinación del modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD, por sus siglas en inglés)–Na con el IFH mejora la predicción de mortalidad a tres meses (área bajo la curva de 0.82).<sup>5</sup> A su vez, un IFH > 4.5 aumenta el riesgo de progresión de la cirrosis y la mortalidad al compararlo con un IFH < 3.2 (razón de riesgos [HR] 2.47; intervalo de confianza [IC] 95% de 1.63 a 3.76;  $p < 0.001$ ) o de 3.2 a 4.5 (HR 2.04; IC 95% de 1.56 a 2.65;  $p < 0.001$ ).<sup>6</sup> En un estudio multicéntrico realizado en ocho centros hospitalarios de EUA ( $n = 1\ 093$ ) cada incremento de 0.1 unidades del IFH se asoció a un mayor riesgo de mortalidad durante la lista de espera (HR 2.04; IC 95% de 1.35 a 3.09) independientemente del MELD–Na. En los pacientes que tuvieron mejoría en el IFH la incidencia acumulada de mortalidad a seis meses fue de sólo 0.6%, sugiriendo un beneficio de las intervenciones (nutricionales y de rehabilitación física) llevadas a cabo en los pacientes frágiles.<sup>7</sup>

La sarcopenia se define como la manifestación fenotípica de la pérdida de masa muscular.<sup>1</sup> Su prevalencia en los pacientes con cirrosis varía de acuerdo con

la población evaluada y el método diagnóstico empleado. En un metaanálisis reciente se analizaron 22 estudios de cohorte ( $n = 6\,965$ ), y en los pacientes con cirrosis se apreció una prevalencia de sarcopenia de 37.5%, la cual fue mayor en el sexo masculino (41.9 vs. 28.7%;  $p = 0.012$ ), en la enfermedad hepática relacionada con el consumo de alcohol (49.6 vs. 33.4% en otras etiologías;  $p < 0.001$ ), en el estadio Child–Pugh C (46.7 vs. 37.9% y 28.3% en Child–Pugh clasificaciones B y A, respectivamente;  $p = 0.007$ ) y en la definición del índice del músculo esquelético (IME) a nivel de la tercera vértebra lumbar (L3) (44.4%). Asimismo, la presencia de sarcopenia se asoció a una mayor mortalidad (HR ajustado 2.3; IC 95% de 2.01 a 2.63), independientemente del sexo, la etiología de la enfermedad hepática, el MELD y el método diagnóstico empleado.<sup>8</sup> En múltiples estudios se ha demostrado que la sarcopenia se asocia a un mayor riesgo de descompensación,<sup>9</sup> mortalidad pretrasplante y postrasplante hepático, riesgo de infecciones postrasplante,<sup>10</sup> días de estancia intrahospitalaria<sup>11</sup> y menor calidad de vida.<sup>12</sup> Múltiples técnicas directas e indirectas (antropometría, análisis de impedancia bioeléctrica con ángulo de fase, absorciometría de rayos X de energía dual, ultrasonido, tomografía computarizada y resonancia magnética) se han empleado para cuantificar la masa muscular en los pacientes con cirrosis descompensada; sin embargo, la tomografía computarizada con o sin medio de contraste es considerada la regla de oro, y es la que tiene mayores validación, reproductibilidad y objetividad. Con la ayuda de un *software* especializado se calcula el IME derivado del área de músculo esquelético (que incluye los músculos psoas, paraespinal y de la pared abdominal) a nivel de L3, normalizado a la talla del paciente (expresado en  $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ).<sup>1,13</sup> En un estudio multicéntrico ( $n = 396$ ) realizado en EUA y Canadá se determinó que un IME  $< 50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  en los hombres y  $< 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  en las mujeres se asoció a una mayor mortalidad en la lista de espera para trasplante hepático, independientemente de la edad y el MELD,<sup>14</sup> aunque se requiere más información para validar estos puntos de corte en distintos grupos étnicos. Es importante recordar que entre 20 y 40% de los pacientes con cirrosis tienen obesidad sarcopénica, definida como un IME disminuido con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ , el cual es más prevalente en las personas con enfermedad de hígado graso no alcohólica.<sup>1</sup> Recientemente se han estudiado otros parámetros de composición corporal, como la radiodensidad del tejido adiposo subcutáneo en unidades Hounsfield (UH), determinado por tomografía computarizada a nivel de L3, como parámetro indirecto de la calidad del tejido adiposo y su relación con la mortalidad en los pacientes con cirrosis. Una radiodensidad del tejido adiposo subcutáneo  $> -83 \text{ UH}$  en las mujeres y  $> -74 \text{ UH}$  en los hombres se asoció a mayor mortalidad, en probable relación con alteraciones en la masa, la función y la estructura del tejido adiposo.<sup>15</sup> En los pacientes con cirrosis críticamente enfermos en quienes no es posible realizar pruebas para la detección de fragilidad la presencia de masa muscular preservada (medida a tra-

vés de los métodos previamente descritos) pudiera ser un indicador de reserva fisiológica y sugerir la potencial reversibilidad del cuadro agudo del paciente.<sup>1</sup>

## **ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN PRECOZ Y TRATAMIENTO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

En todo paciente con cirrosis se tiene que determinar el riesgo de desnutrición. Se considera de alto riesgo todo paciente con descompensación (Child–Pugh C) o con un IMC < 18.5 kg/m<sup>2</sup>. En los pacientes con clasificación A o B de Child–Pugh o un IMC entre 18.5 y 29.9 kg/m<sup>2</sup> se recomienda el uso de la *Royal Free Hospital–Nutritional Prioritizing Tool*, que se basa en la combinación de:

1. La presencia de hepatitis aguda o requerimiento de apoyo nutricional enteral.
2. IMC bajo, pérdida involuntaria de peso o su capacidad para mantener una ingesta nutricional adecuada.
3. Sobrecarga hídrica que interfiere con la capacidad para alimentarse.

Los pacientes con 1 (riesgo intermedio) o  $\geq 2$  puntos (riesgo alto) presentan peores desenlaces clínicos, incluyendo menor supervivencia y calidad de vida, por lo que requieren valoración por parte de un especialista en nutrición clínica.<sup>16</sup> Además, se recomienda la búsqueda de sarcopenia y fragilidad mediante las herramientas descritas, independientemente del grado de disfunción hepática. Se recomienda repetir dichas evaluaciones de forma anual en los pacientes con cirrosis compensada y cada 8 a 12 semanas en los pacientes descompensados o en los que se realizó alguna intervención terapéutica.<sup>1</sup> Es importante identificar y tratar todos los factores que contribuyen al desarrollo de desnutrición, sarcopenia y fragilidad (tratamiento de la enfermedad hepática subyacente, abstinencia de alcohol, adecuado manejo de la ascitis y encefalopatía hepática, entre otros).

Se recomienda el uso de intervenciones basadas en actividad física para mejorar la masa y la función muscular contráctil. Los programas de rehabilitación física de 8 a 14 semanas han demostrado una mejoría en la masa muscular, la fuerza contráctil, la calidad de vida y la disminución del gradiente de presión venoso hepático.<sup>17,18</sup> Se recomienda la combinación de ejercicio aeróbico (de cuatro a siete días por semana, 150 min por semana), resistencia (de dos a tres días a la semana, tres series de 10 a 15 repeticiones) y flexibilidad/equilibrio (de dos a tres días por semana, una serie de tres repeticiones) con la guía de un rehabilitador físico calificado.<sup>19</sup>

La calorimetría indirecta es la regla de oro para la medición del gasto energético basal; sin embargo, cuando no se cuenta con este método se pueden emplear

ecuaciones basadas en el peso ideal: 35 kcal/kg/día en los individuos con un IMC normal, de 25 a 35 kcal/kg/día en los individuos con IMC entre 30 y 40 kg/m<sup>2</sup> y de 20 a 25 kcal/kg/día en los individuos con IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>. En los pacientes con sobrecarga de volumen (ascitis, edema) el peso seco se puede estimar usando el peso posterior a una paracentesis evacuadora o restando un porcentaje del peso con base en el grado de retención hídrica (leve [5%], moderado [10%], grave [15%], 5% adicional en caso de edema bilateral de los miembros pélvicos).<sup>1</sup> El metabolismo de las proteínas se encuentra desregulado en las personas con cirrosis, con un incremento del catabolismo y una disminución de su síntesis, llevando a un balance nitrogenado negativo. Se recomienda una ingesta de proteínas de 1.2 a 1.5 g/kg/día (que puede llegar a 2 g/kg/día en los pacientes críticos), ya que minimiza el catabolismo de las proteínas sin condicionar un deterioro de la encefalopatía hepática.<sup>20</sup> Existen evidencias que demuestran que las proteínas de origen vegetal o derivadas de la caseína pueden disminuir el riesgo de encefalopatía hepática al compararlas con las proteínas derivadas de la carne. En un metaanálisis de 16 ensayos clínicos aleatorizados (n = 827) se evaluó la suplementación por vía oral o intravenosa de aminoácidos de cadena ramificada, y se demostró un menor riesgo de encefalopatía hepática (riesgo relativo 0.73; IC 95% de 0.61 a 0.88) sin efecto en la mortalidad, la calidad de vida o los parámetros nutricionales.<sup>21</sup>

El intervalo de tiempo con el que se consumen los alimentos es de suma importancia, y se deben evitar los ayunos prolongados a toda costa. Se sugieren alimentos frecuentes en porciones pequeñas, cada tres a cuatro horas durante el día, con el uso de suplementación nocturna, los cuales varían entre 149 y 710 kcal (con composición variable de proteínas y carbohidratos). En un ensayo clínico aleatorizado (n = 103) el uso de suplementación nutricional nocturna (710 kcal, administrado entre 21:00 y 07:00 h) durante 12 meses se asoció a un mayor incremento de la proteína corporal total al compararlo con su administración durante el día (entre 09:00 y 19:00 h).<sup>22</sup>

La deficiencia de micronutrientes es prevalente en las personas con cirrosis, independientemente de su etiología, y más frecuente en los estadios avanzados de la enfermedad, por lo que se sugiere la suplementación con un multivitamínico por vía oral en los pacientes con evidencia de fragilidad o sarcopenia,<sup>1</sup> ya que la determinación de los niveles séricos de micronutrientes puede ser difícil en la práctica clínica. En un ensayo clínico aleatorizado (n = 101) de hombres con cirrosis y niveles bajos de testosterona (definidos como testosterona total < 12 nmol/L o testosterona libre < 230 pmol/L) el uso de testosterona intramuscular (undecanoato de testosterona a razón de 1 000 mg por vía intramuscular a las 0, 6, 18, 30 y 42 semanas) incrementó la masa muscular (determinado mediante absorciometría de rayos X de energía dual), disminuyó la masa grasa y mejoró el metabolismo de la glucosa (hemoglobina glucosilada).<sup>23</sup> Aunque la evidencia es

escasa hasta el momento, el uso de testosterona puede ser considerado para mejorar la masa muscular, siempre y cuando no tenga alguna contraindicación relativa (antecedente de carcinoma hepatocelular o alguna otra neoplasia, trombosis).

Por último, hasta el momento no se recomienda usar la fragilidad o la sarcopenia como contraindicación absoluta para un trasplante hepático, ya que no existe evidencia de un punto de corte en las métricas empleadas que muestren la futilidad de dicha intervención médica.

## CONCLUSIONES

La desnutrición, la fragilidad y la sarcopenia son complicaciones frecuentes en las personas con cirrosis, y tienen un impacto en la historia natural de la enfermedad. La prevención, el diagnóstico temprano y el manejo oportuno (terapia nutricional, física o farmacológica), en conjunto con un equipo multidisciplinario, pueden mitigar su progresión y mejorar el pronóstico en los pacientes con cirrosis, particularmente en los descompensados y en los que son candidatos a trasplante hepático.

## REFERENCIAS

1. **Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U et al.**: Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology* 2021;74(3):1611–1644.
2. **Traub J, Reiss L, Aliwa B, Stadlbauer V**: Malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Nutrients* 2021;13:540.
3. **Tandon P, Tangri N, Thomas L, Zenith L, Shaikh T et al.**: A rapid bedside screen to predict unplanned hospitalization and death in outpatients with cirrhosis: a prospective evaluation of the clinical frailty scale. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1759–1767.
4. **Haugen CE, McAdams DM, Verna EC, Rahimi RS et al.**: Association between liver transplant waitlist mortality and frailty based on body mass index. *JAMA Surg* 2019;154:1103–1109.
5. **Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL et al.**: Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2017;66(2):564–574.
6. **Wang S, Whitlock R, Xu C, Taneja S, Singh S et al.**: Frailty is associated with increased risk of cirrhosis disease progression and death. *Hepatology* 2022;75:600–609.
7. **Lai JC, Dodge JL, Kappus MR, Dunn MA, Volk ML et al.**: Changes in frailty are associated with waitlist mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2020;73:575–581.
8. **Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktiknjo M, Mauro E et al.**: Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatol* 2022;76:588–599.
9. **Tapper EB, Zhang P, Garg R, Nault T, Leary K et al.**: Body composition predicts mortality and decompensation in compensated cirrhosis patients: a prospective cohort study. *JHEP*

Rep 2020;2:100061.

10. **Montano LAJ, Meza JJ, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos E et al.:** Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10: 166–173.
11. **Montano LAJ, Meza JJ, Baracos VE, Prado CMM, Ma M et al.:** Severe muscle depletion predicts post-operative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:640–648.
12. **Ando Y, Ishigami M, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T et al.:** Sarcopenia impairs health-related quality of life in cirrhotic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:1550–1556.
13. **Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, Tapper EB, Tandon P et al.:** A North American expert opinion statement on sarcopenia in liver transplantation. *Hepatology* 2019;70:1816–1829.
14. **Carey EJ, Lai JC, Wang CW, Dasarathy S, Lobach I et al.:** A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2017;23:625–633.
15. **Ebadi M, Dunichand HAR, Rider E, Kneteman NM, Shapiro J et al.:** Higher subcutaneous adipose tissue radiodensity is associated with increased mortality in patients with cirrhosis. *JHEP Rep* 2022;4:100495.
16. **Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Gortzen J et al.:** The Royal Free Hospital–Nutritional Prioritizing Tool is an independent predictor of deterioration of liver function and survival in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2016;61:1735–1743.
17. **Tandon P, Ismond KP, Riess K, Duarte RA, Al JB et al.:** Exercise in cirrhosis: translating evidence and experience to practice. *J Hepatol* 2018;69:1164–1177.
18. **Duarte RA, Ruiz MA, Montano LAJ, Macías RRU, Ferrando K et al.:** Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl* 2018;24:122–139.
19. **Tandon P, Montano LAJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M:** Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75:S147–S162.
20. **Córdoba J, López HJ, Planas M, Sabín P, Sanpedro F et al.:** Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38–43.
21. **Glud LL, Dam G, Les I, Córdoba J, Marchesini G et al.:** Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD001939.
22. **Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S et al.:** Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008;48:557–566.
23. **Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, Angus PW, Gow PJ:** Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016;65:906–991.



---

## Prehabilitación y cuidados generales del paciente en lista de espera para trasplante hepático

---

*Juanita del Socorro Pérez Escobar*

### INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) es el único tratamiento curativo de la enfermedad hepática terminal, con tasas de supervivencia a uno y cinco años de 87 a 95% y de 68 a 87%, respectivamente.<sup>1</sup>

Los pacientes con enfermedad hepática crónica a menudo sufren desajuste físico, que es responsable de una reducción de la capacidad aeróbica y participa en el proceso multifactorial de sarcopenia inducida por cirrosis. Su incidencia puede ir de 30 a 50%, y disminuye gravemente la supervivencia un año después del TH (hasta de 53 a 58%), por lo que la fragilidad física y la sarcopenia han ganado atención en los años recientes.<sup>2,3</sup>

Ambas entidades se asocian a una hospitalización más prolongada, una estancia más larga en la unidad de cuidados intensivos y una mayor tasa de reingreso en los ámbitos pretrasplante y postrasplante hepático. Por lo tanto, las intervenciones nutricionales con programas integrales de fisioterapia pueden mejorar los resultados en los candidatos a trasplante hepático que se encuentran en la lista de TH.<sup>4,5</sup>

En este capítulo se abordan la prehabilitación, sus componentes (cuadro 6–1) y los cuidados generales de los pacientes en espera de TH. En el cuadro se observan los cuatro componentes que debe incluir un programa de prehabilitación de pacientes en evaluación o en lista de espera para trasplante hepático.

**Cuadro 6–1. Abordaje multidisciplinario de la prehabilitación en los pacientes que se encuentran en lista de espera para trasplante hepático**

<b>Prehabilitación</b>	
Ejercicio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseñado el plan de ejercicio por parte de un fisioterapeuta capacitado</li> <li>• Estructurado y personalizado</li> <li>• Combinación de ejercicio aeróbico y peso corporal</li> <li>• Ejercicios de resistencia</li> <li>• Ejercicio de intensidad moderada</li> </ul>
Nutrición	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta diaria de proteínas de 1.5 a 2.0 g/kg/día</li> <li>• Comer en intervalos de 2 a 3 h</li> <li>• Evitar el ayuno prolongado</li> </ul>
Apoyo psicológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dirigir a los pacientes a los servicios educativos y de apoyo</li> <li>• Terapias como asesoramiento y apoyo al paciente</li> <li>• Grupos</li> <li>• Utilizar el apoyo de farmacoterapia según sea necesario</li> </ul>
Estilo de vida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstenerse de consumir alcohol y fumar</li> <li>• Optimizar el control glucémico</li> <li>• Promover la actividad física regular</li> </ul>

## IMPORTANCIA DE LA PREHABILITACIÓN

La fragilidad física aumenta de forma independiente el riesgo de mortalidad, morbilidad y hospitalización en lista de espera. El TH en sí mismo ejerce un estrés fisiológico y psicológico importante en los receptores que ya son frágiles, como resultado de una insuficiencia hepática prolongada. Como consecuencia, otro 5% de los pacientes mueren dentro de los seis meses posteriores al trasplante, y las complicaciones perioperatorias pueden dar lugar a estancias hospitalarias prolongadas y discapacidad a largo plazo.<sup>6,7</sup>

La fragilidad física es dinámica y progresiva en la lista de espera, pero, a diferencia de los factores de riesgo más tradicionales (edad, sexo, puntuación del modelo para enfermedad hepática en etapa terminal) tiene el potencial de ser modificada. El concepto de rehabilitación previa a una cirugía mayor ha ganado popularidad en los últimos años. Esto tiene como objetivo mejorar la reserva fisiológica y la aptitud física de un individuo para optimizar los resultados perioperatorios y posoperatorios.<sup>8</sup> Aunque los datos publicados acerca de los programas de prehabilitación en el TH se limitan a pequeñas cohortes en unos cuantos centros, en los pacientes que son sometidos a cirugías abdominales mayores existe evidencia emergente de que los programas prequirúrgicos estructurados mejoran los resultados clínicos y reducen los costos de atención médica.<sup>6</sup> El periodo de tiempo en la lista de espera de TH brinda la oportunidad de otorgar prehabilita-

ción y mejorar la condición física de manera paralela a la optimización de las complicaciones más establecidas, que incluyen encefalopatía, ascitis, varices, infección, anemia, diabetes mellitus e insuficiencia renal. La prehabilitación, por tanto, requiere un enfoque del equipo multidisciplinario para optimizar la nutrición, el ejercicio, el estilo de vida, la farmacoterapia, la salud mental y el bienestar.

## **Nutrición**

El desequilibrio del aumento del catabolismo de proteínas musculares y la reducción de la síntesis de proteínas se producen en los pacientes con cirrosis hepática debido a una serie de factores nutricionales, como aumento del estado catabólico, reducción de la absorción de nutrientes y disminución de la ingesta de calorías/proteínas (es decir, saciedad temprana, anorexia, náuseas, encefalopatía). La ingesta diaria de calorías, proteínas e hidratos de carbono es inadecuada entre 85 y 95% de los pacientes remitidos para TH. Todos los pacientes sometidos a evaluación, e idealmente en el momento del diagnóstico de la enfermedad hepática, deben ser sometidos a una evaluación nutricional integral en forma de antropometría: circunferencia del músculo del brazo medio, fuerza de prensión de la mano, grosor del pliegue cutáneo del tríceps, índice de masa corporal seco calculado y análisis preciso de la ingesta de alimentos.<sup>8,9</sup>

Se debe implementar un manejo dietético para cada paciente con sarcopenia, con un seguimiento regular para evaluar la respuesta. Se recomienda un equipo nutricional dedicado para pacientes con enfermedad hepática crónica,<sup>10</sup> dadas las dificultades inherentes a la educación y el cumplimiento nutricional. Se recomienda apuntar a un aporte energético de 35 a 40 kcal/kg/día y un aporte proteico de 1.2 a 1.5 g/kg/día, aunque en los pacientes con sarcopenia comprobada se pueden preferir 1.5 g/kg/día. La ingestión de proteínas debe corresponder a entre 15 y 20% de la ingesta calórica diaria, con 50 a 60% derivado de carbohidratos (principalmente complejos) y el resto de grasas. En términos de suplementación, los aminoácidos básicos de cadena ramificada (BCAA) son los más estudiados en los pacientes con enfermedad hepática crónica. Numerosos estudios han demostrado un efecto benéfico de la suplementación oral con BCAA sobre la masa muscular; asimismo, la ingesta sostenida se ha asociado a una mejora de la calidad de vida relacionada con la salud, una disminución de la incidencia de complicaciones asociadas a la cirrosis, en particular la encefalopatía hepática, y una mejora de la puntuación de Child–Pugh y de las puntuaciones del modelo para enfermedad hepática en etapa terminal.<sup>11</sup>

Los estudios a corto y largo plazos han establecido la seguridad de los BCAA, aunque su principal limitación puede ser el escaso cumplimiento, debido a la baja palatabilidad de algunas formulaciones.<sup>12</sup>

Además de los suplementos de BCAA, se ha demostrado que la adición de un tentempié nocturno que contenga hidratos de carbono mejora la masa muscular y el metabolismo energético. El refrigerio debe contener carbohidratos complejos para prolongar la absorción durante la noche y proporcionar fibra dietética, considerando las preferencias del paciente para mejorar el cumplimiento.<sup>13</sup>

También se ha evaluado el efecto de las formulaciones hipercalóricas en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. Un estudio mostró una mejora significativa del balance de nitrógeno en los pacientes con alimentación enteral inmediatamente después del TH. Otro estudio utilizó un suplemento oral en los pacientes con sarcopenia en lista de espera para TH que se mantuvo hasta el trasplante. Hubo una mejora significativa en la masa muscular y la fuerza muscular, y una tendencia hacia una mayor supervivencia antes del TH.<sup>14</sup>

Algunos pacientes, especialmente aquellos con consumo excesivo de alcohol previo, tendrán malabsorción adicional secundaria a insuficiencia pancreática. En ambos es importante no recomendar un contenido de grasa significativamente reducido en la dieta y asegurarse de que ésta sea adecuada en cuanto a los nutrientes y los ácidos grasos.<sup>15</sup> Los pacientes con insuficiencia pancreática se beneficiarán de la terapia de enzimas pancreáticas exógenas de reemplazo. La osteoporosis y la osteomalacia son comunes en la cirrosis, con tasas más altas en la colestasis. Se deben realizar las recomendaciones estándar de una absorciometría de rayos X de energía dual de la columna lumbar y el hueso de la cadera, además de evaluar los niveles séricos de vitamina D y calcio, y reemplazar la vitamina D o el calcio, o ambos, cuando esté indicado.

## Ejercicio

El ejercicio es diferente de la actividad física, ya que se planifica y se realiza repetidamente durante un periodo prolongado de tiempo con el propósito específico de mejorar la condición física, el rendimiento y la salud en general.<sup>16</sup> La aplicación del entrenamiento físico en los pacientes en espera de TH se ha retrasado en el pasado respecto a otras formas de trasplante de órganos sólidos (pulmón, corazón). Esto puede ser debido en parte a la ansiedad inicial en relación con los aumentos agudos de las presiones portales y la posibilidad de hemorragia por varices con el ejercicio, junto con los obstáculos únicos para el ejercicio que acompañan a la cirrosis hepática, en especial ascitis, encefalopatía, fatiga/letargo y catabolismo alto en proteínas. Varios estudios demostraron recientemente que el ejercicio en el paciente que está en la lista de espera de trasplantes no sólo es seguro y factible, sino que puede mejorar la capacidad de ejercicio (distancia de caminata de seis minutos, prueba de caminata aleatoria incremental), la masa muscular, la hipertensión portal y la calidad de vida.<sup>17</sup>

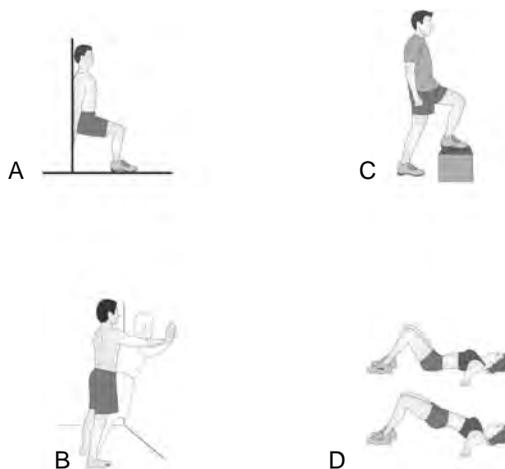
Es importante tener en cuenta que hasta ahora ningún estudio ha investigado el beneficio en la supervivencia, además de que la mayoría son pequeños (de 1 a 50 pacientes), se centran en programas supervisados/basados en el hospital y sólo incorporan ejercicios aeróbicos (p. ej., caminata, cicloergómetro). Las grandes áreas geográficas, los tiempos y los costos de viaje poco prácticos, la mala salud y las obligaciones laborales tienden a limitar la aplicabilidad de las intervenciones de ejercicios supervisados (dos o tres veces por semana) en el hospital. Más adelante surgieron prometedores programas de ejercicio en el hogar con datos provisionales que destacan la seguridad, el cumplimiento y las mejoras en los componentes de la fragilidad física.<sup>17</sup> En general, los pacientes deben ser sometidos a una evaluación inicial de la fragilidad física, una valoración de las barreras individuales para el ejercicio y una revisión de las comorbilidades (p. ej., enfermedad cardiovascular, articular u ósea) y los medicamentos (p. ej., betabloqueadores, anticoagulantes), que a su vez pueden afectar la seguridad de ejercicios específicos.

Luego un fisioterapeuta capacitado debe adaptar los programas de ejercicio al paciente individual y lograr que sean de fácil acceso, la mayoría monitoreados de forma remota en la propia casa. Los programas deben incluir una combinación de ejercicios aeróbicos (p. ej., ejercicio de intensidad moderada, tasa de esfuerzo percibido, “todavía puedo hablar”, caminar, trotar, andar en bicicleta o nadar tres días a la semana) y ejercicios de resistencia con el peso corporal (p. ej., sentadillas en la pared, pararse en una silla, elevaciones de las piernas dos días a la semana) (figura 6-1), los cuales se deben realizar con una intensidad moderada.<sup>10,17</sup> La comprensión del tipo, la frecuencia, la intensidad y los requisitos calóricos específicos óptimos (es decir, carbohidratos vs. proteínas) del ejercicio en los pacientes con cirrosis hepática requieren más investigación.

## **Estilo de vida**

Los pacientes con cirrosis hepática y aquellos en lista de espera de TH, independientemente de la etiología, deben abstenerse de beber alcohol y fumar. Esto es aún más importante en el paciente “más frágil” como resultado del efecto combinado que el etanol y el tabaquismo tienen en la sarcopenia.<sup>10</sup> También es importante optimizar el control glucémico en los pacientes con intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 en el marco del TH, ya que es parte integral de la prevención de infecciones y sarcopenia.<sup>18</sup>

A diferencia de otras enfermedades crónicas (p. ej., enfermedad de las arterias coronarias), no se recomienda el objetivo de hemoglobina glucosilada < 55 mmol/mol en la enfermedad hepática crónica avanzada, ya que el riesgo de hipoglucemia significativa supera los beneficios de un control estricto de la glucemia



**Figura 6–1.** Ejercicios que pueden realizar los pacientes con cirrosis hepática. **A.** Sentadilla contra la pared: colocar la espalda contra la pared, con los pies separados a la anchura de los hombros. Manteniendo las rodillas alineadas con los dedos de los pies, doblar lentamente las rodillas y deslizar la espalda por la pared hacia la posición de una silla. Mantener la posición durante 3 seg y ponerse de pie. **B.** Prensa de pared: pararse a unos 30 cm de distancia de la pared. Colocar las manos en la pared, separadas a la anchura de los hombros. Lentamente doblar y estirar los brazos. **C.** *Step-up*: subir y bajar un escalón (p. ej., el primer escalón de las escaleras), cambiando el pie principal cada vez. **D.** Puentes: acostarse boca arriba con las rodillas dobladas y los pies apoyados en el suelo, separados a la altura de las caderas. Presionar hacia abajo con los pies y levantar las nalgas del suelo. Sostenerse durante 3 seg y volver a la posición inicial.

en estos casos. Se deben evitar los agonistas del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas y las sulfonilureas (especialmente en las puntuaciones de Child–Pugh–Turcotte B y C). Se requieren más datos acerca de las terapias antidiabéticas más nuevas (análogos del péptido similar al glucagón tipo 1, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2).

## Apoyo psicológico

La cirrosis hepática no sólo se acompaña de fragilidad física y dependencia funcional, sino también emocional (miedo a morir, desesperanza, ansiedad, depresión, pérdida de confianza/autonomía) y cognitiva (mala memoria, patrón de pensamiento lento, cambios de personalidad), así como de cambios sociales (pérdida de empleo/papel en la familia, preocupaciones financieras, aislamiento) que requieren amplios ajustes psicológicos y habilidades de afrontamiento. La lista de espera de TH es un periodo de incertidumbre e imprevisibilidad significativas,

con síntomas de ansiedad y depresión entre 15 y 50% de los pacientes. Es importante identificar a los pacientes que padecen una enfermedad mental para iniciar intervenciones psicológicas antes del trasplante, las cuales incluyen terapias educativas y de apoyo (p. ej., aceptación de la enfermedad, estrategias de afrontamiento), intervenciones conductuales cognitivas (p. ej., técnicas de relajación/atención plena), contacto de mediación con grupos de apoyo de pacientes, asesoramiento familiar/cuidador y farmacoterapia (p. ej., antidepresivos; a saber, dosis bajas de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina).

Además de lo anterior, es de suma importancia que las complicaciones de la cirrosis hepática se identifiquen temprano y sean manejadas de inmediato de acuerdo con las guías de práctica clínica internacionales.<sup>19</sup>

## CONCLUSIONES

La prehabilitación requiere un enfoque multidisciplinario para optimizar la nutrición, el ejercicio, el estilo de vida, la salud mental y el bienestar. Lo ideal es que los programas de ejercicio se adapten a cada paciente de manera individual, se basen en el hogar con monitoreo remoto e incluyan una combinación de ejercicios aeróbicos y de resistencia con el peso corporal a una intensidad moderada.

Los pacientes deben ser evaluados continuamente para detectar las complicaciones de la enfermedad hepática y optimizar la terapia médica.

## REFERENCIAS

1. Åberg F, Gissler M, Karlsen TH, Ericzon BG, Foss A *et al.*: Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study. *Hepatology* 2015;61:668–677.
2. Galant LH, Ferrari R, Forgiarini Jr LA, Monteiro MB, Marroni CA *et al.*: Relationship between MELD severity score and the distance walked and respiratory muscle strength in candidates for liver transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:1729–1730.
3. Montano LAJ, Meza JJ, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE *et al.*: Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166–173.
4. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E *et al.*: Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation* 2008;86:1077.
5. Brustia R, Savier E, Scatton O: Physical exercise in cirrhotic patients: towards prehabilitation on waiting list for liver transplantation. A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42(3):205–215.
6. Lai JC, Sonnenday CJ, Tapper EB, Duarte RA, Dunn MA *et al.*: Frailty in liver transplantation: an expert opinion statement from the American Society of Transplantation Liver and Intestinal Community of Practice. *Am J Transpl* 2019;19:1896–1906.

7. **Laube R, Wang H, Park L, Heyman JK, Vidot H *et al.***: Frailty in advanced liver disease. *Liver Int* 2018;38:2117–2128.
8. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172–193.
9. **Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD *et al.***: ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019;38:485–521.
10. **Duarte RA, Ruiz MA, Montaña LAJ, Macías RRU, Ferrando *et al.***: Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl* 2018;24:122–139.
11. **Park JG, Tak WY, Park SY, Kweon YO, Jang SY *et al.***: Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease: a Korean nationwide, multi-center, retrospective, observational, cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6580.
12. **Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C *et al.***, for the Italian BCAA Study Group: Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003;124:1792–1801.
13. **Yamanaka OH, Nakamura T, Takeuchi H, Miyake H, Katayama T *et al.***: Effect of late evening snack with rice ball on energy metabolism in liver cirrhosis. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:1067–1072.
14. **Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM**: A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:1364–1369.
15. **Dhaliwal A, Towey J, Lord JM, Armstrong M, Elsharkawy AM**: Nutrition in liver cirrhosis: a case-based overview. *Frontline Gastroenterol* 2020;11:155–161.
16. **Tandon P, Ismond KP, Riess K, Duarte RA, Al-Judaibi B *et al.***: Exercise in cirrhosis: translating evidence and experience to practice. *J Hepatol* 2018;69:1164–1177.
17. **Williams FR, Berzigotti A, Lord JM, Lai JC, Armstrong MJ**: Review article: impact of exercise on physical frailty in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:988–1000.
18. **Williams AM, Waits S, Englesbe MJ**: The importance of prehabilitation in liver transplantation. *Curr Transpl Rep* 2015;2:312–315.
19. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–460.

---

## Trasplante combinado de órganos

---

*Catherine Parmentier, Rodrigo Cruz Martínez*

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en los pacientes con enfermedad hepática terminal. En ocasiones más de un órgano se encuentra afectado por la misma enfermedad que afecta al hígado, por complicaciones de ella o por alguna otra enfermedad concomitante.

A pesar de que el trasplante combinado de hígado se puede realizar con cualquier otro órgano trasplantable, la combinación más común es la de hígado–riñón, y equivale a 10% de todos los trasplantes hepáticos realizados en EUA.<sup>1</sup>

Desde 1969 Calne y col. sugirieron que el trasplante hepático en cerdos parecía proteger al receptor de rechazo de injertos de piel, riñón y posiblemente corazón.<sup>2,3</sup> En 2008 Rana y col.<sup>4</sup> analizaron un total de 133 416 receptores de trasplante, y concluyeron que los pacientes que recibieron un trasplante simultáneo de hígado, riñón o corazón presentan una menor tasa de rechazo que los pacientes que recibieron un trasplante único.

A continuación se mencionarán algunos datos importantes de trasplante combinado con cada órgano con énfasis en la combinación hígado–riñón.

### TRASPLANTE DE HÍGADO–PULMÓN

El primer trasplante combinado de este tipo se realizó en 1994 en el Centro Médico de la Universidad de Illinois. Entre 1994 y 2018 se realizaron 103 trasplantes en total en EUA, por lo que constituyó una cirugía poco común que representó < 0.01% de los trasplantes multiorgánicos realizados en EUA desde 1998.<sup>5</sup>

Las enfermedades más asociadas a las afecciones pulmonar y renal son la fibrosis quística y la deficiencia de alfa-1 antitripsina.<sup>6</sup>

Debido a la rareza de este procedimiento, las indicaciones, los criterios de selección, la técnica quirúrgica, el manejo anestésico y la inmunosupresión no se encuentran aún bien establecidos y varían de acuerdo con el centro.<sup>5</sup>

## **TRASPLANTE DE HÍGADO-CORAZÓN**

El primer trasplante de hígado-corazón se realizó en 1984 y fue descrito por Starzl<sup>7</sup> y Shaw.<sup>8</sup> La receptora fue una niña de seis años con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigota.

Esta combinación es más común que la de hígado-pulmón. De 2015 a 2017 se reportaron alrededor de 25 casos por año.<sup>2</sup>

Igual que en el trasplante de pulmón, no existen guías específicas para el trasplante combinado de hígado-corazón.

La amiloidosis familiar hereditaria fue la indicación más común hasta 2010. Actualmente la indicación más frecuente es la cardiomiopatía restrictiva.<sup>2,9</sup>

## **TRASPLANTE DE HÍGADO-PÁNCREAS**

La literatura acerca de este tipo de trasplante es escasa. Se realiza en pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad hepática y diabetes mellitus relacionada con fibrosis quística. En un estudio multicéntrico realizado por Bandsma y col.<sup>10</sup> se identificaron un total de ocho pacientes que recibieron trasplante combinado de hígado y páncreas, con un seguimiento de 38 meses. La función endocrina y exocrina se restableció de inicio en todos los pacientes, aunque después se perdió en un paciente. Los autores concluyeron que los pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática relacionada con fibrosis quística se pueden beneficiar de este tipo de trasplante.

## **TRASPLANTE DE HÍGADO-INTestino**

El primer trasplante de hígado-intestino lo reportaron Grant y col.<sup>11</sup> en 1988, y fue realizado en una paciente de 41 años con diagnóstico de intestino corto después de trombosis de la arteria mesentérica superior y deficiencia de antitrombina

III. El trasplante fue exitoso, con la suspensión total de la dieta parenteral a las ocho semanas y una sobrevida de un año en el momento de la publicación.

Este tipo de trasplante se realiza en pacientes con falla intestinal y daño hepático relacionado con la nutrición parenteral.<sup>12</sup>

El trasplante multivisceral —combinación de hígado, páncreas y estómago— está indicado en los pacientes con catástrofes abdominales, tumores neuroendocrinos de crecimiento lento y trombosis portomesentérica completa.<sup>12,13</sup>

## TRASPLANTE DE HÍGADO–RIÑÓN

La enfermedad hepática terminal se asocia con frecuencia a hipertensión portal con aumento del flujo esplácnico y disminución del volumen circulante, lo que aumenta el riesgo de disfunción renal.<sup>1</sup> Esta última se asocia a peor pronóstico en los receptores de trasplante hepático,<sup>14</sup> por lo que es fundamental esclarecer la causa de la falla renal y su pronóstico, tarea que puede ser sumamente compleja. Alrededor de 20% de los pacientes con cirrosis tienen datos que sugieren enfermedad prerrenal, aunque no presentan mejoría con el volumen y son diagnosticados con síndrome hepatorenal.<sup>14</sup> La biopsia renal es la regla de oro para el diagnóstico de daño renal; sin embargo, no es común su realización, debido al alto riesgo de sangrado.<sup>14</sup>

El primer trasplante combinado de hígado–riñón fue reportado por Margreiter y col. en 1983.<sup>15</sup>

El número de procedimientos ha aumentado de manera considerable desde la introducción del modelo para enfermedad hepática en etapa terminal en 2002, con alrededor de 700 trasplantes combinados por año.<sup>16</sup>

No existe un consenso mundial acerca de los criterios para la realización de un trasplante simultáneo de hígado–riñón, pero lo más utilizados son los de la *Organ Procurement Transplant Network*, publicados en 2017:<sup>17</sup>

- Enfermedad renal crónica, definida por la presencia de una tasa de filtración glomerular < 60 mL/min durante más de 90 días antes de ser incluido en la lista de trasplante y tasa de filtración glomerular  $\leq$  35 mL/min en el momento de ser incluido, o hemodiálisis.
- Lesión renal aguda sostenida: diálisis > 6 semanas, tasa de filtración glomerular < 25 mL/min seis o más semanas consecutivas, o la combinación de los dos criterios anteriores durante más de seis semanas.
- Enfermedad metabólica: hiperoxaluria, síndrome hemolítico urémico atípico, amiloidosis familiar sistémica no neuropática y aciduria metilmalónica.

Sin embargo, la tasa de filtración glomerular es sobreestimada en la cirrosis cuando se emplean las fórmulas comunes, debido en parte a la menor síntesis de creatinina por parte del hígado, la menor producción de creatinina en el músculo esquelético, el aumento de la excreción tubular de creatinina y la interferencia de niveles altos de bilirrubina con los métodos analíticos para la determinación de la creatinina.<sup>18,19</sup> En 2017 Kalafateli y col. desarrollaron y validaron una ecuación específica para calcular la tasa de filtración glomerular en los pacientes con cirrosis.<sup>19</sup> Luego Tejeda y col. validaron el uso de esta fórmula en la población hispana con cirrosis hepática.<sup>20</sup> No obstante, su uso parece no ser muy difundido.

Al inicio los resultados de este procedimiento no fueron muy alentadores, pues la mortalidad reportada durante el primer año se encontraba entre 2 y 30%. El factor asociado a esto fue la función retardada del injerto renal.<sup>21</sup> Debido a ello, Eksler y col.<sup>16</sup> propusieron un abordaje retrasado del trasplante renal. Este procedimiento consiste en la realización del trasplante hepático con mantenimiento del injerto renal en máquina de perfusión hipotérmica pulsátil. Analizaron un total de 130 trasplantes simultáneos, 69 con trasplante renal durante el mismo tiempo quirúrgico y 61 con trasplante renal en un segundo tiempo quirúrgico, y concluyeron que el trasplante renal retrasado, especialmente si se retrasa más de 48 h, se asocia a una adecuada función renal sin presencia de función retardada del injerto, lo que aumenta la sobrevida del paciente y del injerto. Esta técnica es actualmente conocida como el abordaje de Indiana.

Desafortunadamente, no todos los centros tienen acceso a una máquina de perfusión hipotérmica pulsátil, lo que complica un poco más el manejo posquirúrgico de estos pacientes.

El hígado es un órgano que requiere presión venosa central baja y un volumen balanceado para evitar la congestión del injerto.<sup>21</sup> Por otro lado, el riñón es un órgano que no tiene buen desempeño con presiones venosas bajas o con el uso de vasopresores, a lo cual hay que agregar el daño por la reperfusión hepática y los niveles altos de bilirrubina, lo que produce necrosis tubular aguda y función retardada del injerto.<sup>1,21</sup>

La realización de un trasplante en bloque de hígado y riñón derecho es un abordaje alternativo que permite la reperfusión de ambos órganos al mismo tiempo. En 2019 Lee y col.<sup>22</sup> compararon 17 pacientes con el abordaje tradicional y 17 pacientes con el abordaje en bloque con resultados comparables. Sin embargo, mencionaron que en los pacientes con mayor riesgo de inestabilidad hemodinámica o con cirugías abdominales previas debería ser considerada la técnica tradicional con implante renal retrasado.<sup>22</sup>

En un metaanálisis publicado por Bouari y col.<sup>23</sup> se demostró que la sobrevida a corto plazo del paciente y del injerto es similar en el trasplante combinado, en comparación con el trasplante hepático único. La pérdida del injerto es significativamente mayor a los tres años en los pacientes con trasplante hepático único.

En un estudio retrospectivo de 140 trasplantes simultáneos se reportó una tasa de rechazo del injerto renal a cinco años de 8.6 vs. 11% en el trasplante renal único a un año y 16% a tres años.<sup>24</sup>

## Tipo de inducción

En un estudio retrospectivo de la base de datos de la UNOS<sup>25</sup> se analizaron 4 722 trasplantes simultáneos de hígado–riñón entre 2002 y 2016, y se compararon los pacientes sin inducción vs. inducción con timoglobulina de conejo vs. antagonistas de los receptores de interleucina 2. Los pacientes que recibieron terapia de inducción con timoglobulina de conejo presentaron 29% de incremento de la mortalidad; no se encontraron diferencias en la mortalidad entre los pacientes sin inducción y con inducción con antagonistas de los receptores de interleucina 2. Las tasas de rechazo agudo de hígado o riñón no mostraron diferencias significativas; sin embargo, los autores mencionan que no existen aún datos suficientes para concluir un efecto perjudicial con el uso de timoglobulina de conejo.<sup>25,26</sup>

Los riesgos y los beneficios de la terapia de inducción deben ser considerados de manera individual. En los pacientes con alto riesgo inmunitario se debe contemplar la terapia de inducción.<sup>27</sup>

Los trasplantes combinados son una excelente opción para los pacientes que presentan falla de más de un órgano, pero aún hace falta establecer los mejores criterios de selección y las guías para el manejo de estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. **Ekser B, Contreras AG, Andraus W, Taner T:** Current status of combined liver–kidney transplantation. *Int J Surg* 2020;82S:149–154.
2. **Gong T, Hall S:** Considerations and experience driving expansion of combined heart–liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2020;25(5):496–500.
3. **Calne RY, Sells RA, Pena JR et al.:** Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature* 1969;223(5205):472–476.
4. **Rana A, Robles S, Russo MJ et al.:** The combined organ effect: protection against rejection? *Ann Surg* 2008;248(5):871–879.
5. **Han JL, Beal EW, Mumtaz K, Washburn K, Black SM:** Combined liver–lung transplantation: indications, outcomes, current experience and ethical issues. *Transplant Rev (Orlando)* 2019;33(2):99–106.
6. **Grannas G, Neipp M, Hoepfer MM et al.:** Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single–center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008;85(4):524–531.
7. **Starzl TE, Bahnon HT, Hardesty RL et al.:** Heart–liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolaemia. *Lancet (England)* 1984;1(8391):1382–1383.
8. **Shaw BW, Bahnon HT, Hardesty RL, Griffith BP, Starzl TE:** Combined transplantation

- of the heart and liver. *Ann Surg* 1985;202(6):667–672.
9. **Cannon RM, Hughes MG, Jones CM, Eng M, Marvin MR:** A review of the United States experience with combined heart–liver transplantation. *Transpl Int* 2012;25(12):1223–1228.
  10. **Bandsma RHJ, Bozic MA, Fridell JA et al.:** Simultaneous liver–pancreas transplantation for cystic fibrosis–related liver disease: a multicenter experience. *J Cyst Fibros* 2014;13(4):471–477.
  11. **Grant D, Wall W, Mimeault R et al.:** Successful small–bowel/liver transplantation. *Lancet (England)* 1990;335(8683):181–184.
  12. **Kubal CA, Mangus RS, Tector AJ:** Intestine and multivisceral transplantation: current status and future directions. *Curr Gastroenterol Rep* 2015;17(1):1–9.
  13. **Duchateau NM, Canovai E, Vianna RM et al.:** Combined liver–intestinal and multivisceral transplantation for neuroendocrine tumors extending beyond the liver: a systematic literature review. *Transplant Rev (Orlando)* 2022;36(1).
  14. **Singal AK, Ong S, Satapathy SK, Kamath PS, Wiesner RH:** Simultaneous liver kidney transplantation. *Transpl Int* 2019;32(4):343–352.
  15. **Margreiter R, Kramar R, Huber C et al.:** Combined liver and kidney transplantation. *Lancet* 1984;1(8385):1077–1078.
  16. **Ekser B, Mangus RS, Fridell W et al.:** A novel approach in combined liver and kidney transplantation with long–term outcomes. *Ann Surg* 2017;265(5):1000–1008.
  17. **Asch WS, Bia MJ:** New organ allocation system for combined liver–kidney transplants and the availability of kidneys for transplant to patients with stage 4–5 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(5):848–852.
  18. **Cullaro G:** Estimating glomerular filtration rate in cirrhosis: a variable science that needs clinical awareness. *Liver Transpl* 2021;27(11):1525–1526.
  19. **Kalafateli M, Wickham F, Burniston M et al.:** Development and validation of a mathematical equation to estimate glomerular filtration rate in cirrhosis: the Royal Free Hospital cirrhosis glomerular filtration rate. *Hepatology* 2017;65(2):582–591.
  20. **Tejeda MJ, Nino CJA, Cruz RC, Torre A, Aguirre VJ:** Evaluation of the royal free hospital cirrhosis glomerular filtration rate formula in Hispanic patients with cirrhosis: an external validation. *Rev Investig Clin* 2019;71(3):195–203.
  21. **Ekser B, Goggins WC:** Delayed kidney transplantation in combined liver–kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2021;26(2):153–159.
  22. **Lee TC, Cortez AR, Kassam AF et al.:** Outcomes of en bloc simultaneous liver–kidney transplantation compared to the traditional technique. *Am J Transplant* 2020;20(4):1181–1187.
  23. **Bouari S, Rijkse E, Metselaar HJ et al.:** A comparison between combined liver kidney transplants to liver transplants alone: a systematic review and meta–analysis. *Transplant Rev* 2021;35(4):100633.
  24. **Nilles KM, Krupp J, Lapin B, Sustento RN, Gallon L, Levitsky J:** Incidence and impact of rejection following simultaneous liver–kidney transplantation. *J Hepatol* 2015;62(2):340–345.
  25. **Abdul Rahim N, Anderson L, Kotla S et al.:** Lack of benefit and potential harm of induction therapy in simultaneous liver–kidney transplants. *Liver Transpl* 2019;25(3):411–424.
  26. **Kovac D, Choe J, Liu E et al.:** Immunosuppression considerations in simultaneous organ transplant. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2021;41(1):59–76.
  27. **Nilles KM, Levitsky J:** Too much or not enough? Induction immunosuppression in the simultaneous liver–kidney recipient. *Liver Transpl* 2019;25(3):365–366.

---

## Trasplante hepático en pacientes con falla hepática aguda

---

*Víctor Manuel Páez Zayas, Francisco Isaí García Juárez*

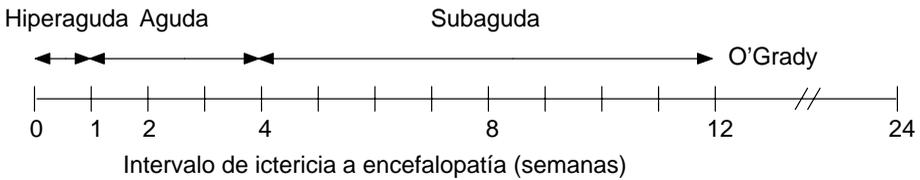
### DEFINICIÓN

La definición de falla hepática aguda (FHA) ha sufrido modificaciones a lo largo del tiempo, pero en 1970 Trey y Davidson indicaron que la falla hepática fulminante es “una condición potencialmente reversible, consecuencia de daño hepático grave, que desarrolla encefalopatía las ocho semanas siguientes al inicio del primer síntoma en ausencia de enfermedad preexistente”.<sup>1</sup>

Las alteraciones de la coagulación para definirla están determinadas por la prolongación del índice normalizado internacional (INR) > 1.5 o del tiempo de protrombina y la encefalopatía hepática (EH) en cualquiera de sus manifestaciones.<sup>5</sup> Si se toma como referencia la aparición de ictericia como el primer signo en el momento en el que se desarrolla la EH, la FHA se puede dividir en hiperaguda los primeros siete días, en aguda entre 8 y 28 días, y en subaguda entre 5 y 12 semanas. La duración mayor de 28 semanas antes del inicio de la EH será definida como enfermedad crónica<sup>2</sup> (figura 8–1).

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Generalmente las fallas hiperagudas se caracterizan por coagulopatía grave, acentuado incremento de las transaminasas y aumento gradual de las bilirrubinas. En contraste, las presentaciones subagudas se asocian a una elevación leve de



**Figura 8–1.** Clasificación de la lesión por falla hepática aguda grave basada en el intervalo entre el inicio de la ictericia y el desarrollo de la encefalopatía hepática.

transaminasas, ictericia profunda y coagulopatía de leve a moderada.<sup>4</sup> También se pueden presentar esplenomegalia, ascitis y disminución del volumen hepático, lo que puede confundir con hepatopatía crónica y generar un retraso del diagnóstico y la referencia. Esta división, basada en la temporalidad propuesta por O'Grady, tiene un valor pronóstico en los pacientes con FHA aguda y subaguda que a pesar de mostrar una evolución clínica insidiosa tienen menos posibilidades de sobrevivir que los pacientes con las presentaciones hiperagudas.

## ETIOLOGÍA

### Sobredosis de acetaminofén

Generalmente ocurre en el contexto de un intento suicida o de un consumo accidental.<sup>6</sup> En los pacientes que ingresan con FHA por esta causa se recomienda llevar a cabo la determinación de concentración sanguínea de este fármaco; un resultado negativo no descarta el diagnóstico. Se caracteriza por una elevación extrema de las transaminasas, por lo general con cifras de bilirrubina normales. Además del manejo de soporte estos pacientes deberán recibir N-acetilcisteína y dependiendo de la gravedad de la acidosis se deberá considerar la necesidad de terapia renal sustitutiva. La evolución clínica se caracteriza por una progresión muy rápida de la EH, de grado 1 a 4 en horas.<sup>7</sup>

### Daño hepático inducido por fármacos

Se relaciona con la ingesta de fármacos, drogas ilícitas, herbolaria o suplementos nutricionales. Los medicamentos más asociados con la FHA son los antifímicos, los antibióticos/antifúngicos, los anticomiciales y los antiinflamatorios no esteroideos, entre otros (propiltiouracilo y disulfiram).<sup>8</sup> Se estima que sólo 10% de estos pacientes progresarán a FHA, de los cuales más de 80% fallecerán o requerirán trasplante hepático (TH) de urgencia.

## Hepatitis viral

Los virus de la hepatitis A, B y E también se han asociado a FHA. De ellos el virus de la hepatitis B es la causa más común;<sup>9</sup> a pesar de que la vacunación ha jugado un papel determinante en la disminución de su incidencia y de que menos de 4% de los pacientes desarrollarán FHA, la mortalidad reportada en este grupo es mayor que la asociada al virus de la hepatitis A o virus de la hepatitis E.<sup>10</sup> El tratamiento temprano con terapia antiviral disminuye el riesgo de progresión a falla; la reactivación en los portadores crónicos generalmente ocurre durante algún tratamiento que condicione inmunosupresión o después de recibirlo.<sup>11</sup> De los pacientes con infección por virus de la hepatitis A se estima que menos de 1% desarrollarán FHA, que usualmente se asocia a un curso agudo o hiperagudo.<sup>12</sup> Respecto al virus de la hepatitis E, es más frecuente en los pacientes que viajaron recientemente a zonas endémicas; algunos factores que pueden empeorar el pronóstico son la edad avanzada y el embarazo. Otros virus que también se han asociado al desarrollo de FHA son el virus del herpes simple 1 y 2, el virus de la varicela zoster, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr.

## Hepatitis autoinmunitaria

Por lo general estos pacientes se caracterizan por la elevación de globulinas y una serología autoinmunitaria positiva; sin embargo, un resultado negativo no permite descartar el diagnóstico,<sup>13</sup> por lo que se recomienda llevar a cabo una biopsia hepática en la mayor parte de los casos. El tratamiento con esteroides por lo general es efectivo cuando se administra de forma temprana en los pacientes con bajo grado de EH (1 o 2); generalmente si no hay respuesta en siete días se considera el TH.<sup>14</sup>

## Etiologías menos frecuentes

Síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Wilson en su forma aguda, intoxicación por hongos y FHA asociada al embarazo.

Con la ayuda de las herramientas de diagnóstico actuales se estima que el diagnóstico de FHA se alcanza en al menos 50% de los pacientes y que sólo alrededor de 5% de las etiologías quedarán como indeterminadas,<sup>15</sup> porcentaje que dependerá de los recursos con los que cuente cada centro. Recientemente se desarrolló una aplicación para *smartphone* que incluye una lista de verificación diagnóstica y diaria respecto a las medidas terapéuticas, enfocada en el apoyo de médicos que tratan FHA.<sup>16</sup>

**Cuadro 8–1. Criterios sugeridos para la referencia de casos con falla hepática aguda a las unidades especializadas<sup>2</sup>**

Acetaminofén y etiologías hiperagudas	Sin acetaminofén
pH arterial < 7.3 o $\text{HCO}_3^- < 18$	pH < 7.3 o $\text{HCO}_3^- < 18$
INR > 3 el día 2 o > 4 después	INR > 1.8
Oliguria o elevación de creatinina, o ambas	Oliguria/falla renal o Na < 130 mmol/L
Alteración del estado de conciencia	Encefalopatía, hipoglucemia o acidosis metabólica
Encefalopatía, hipoglucemia o acidosis metabólica	Bilirrubina > 17.6 mg/dL
Hipoglucemia	Disminución en el tamaño hepático
Elevación del lactato o falla en la respuesta a la reanimación	

INR: índice normalizado internacional;  $\text{HCO}_3^-$ : bicarbonato; Na: sodio. Adaptado de la referencia 21.

Una vez diagnosticada la FHA, al mismo tiempo que se llevan a cabo los estudios enfocados a la determinación de su causa, se recomienda realizar de forma seriada exámenes de laboratorio y evaluar al menos cada cuatro horas el estado neurológico del paciente, con la intención de determinar la evolución clínica y el momento en el que se cumplan los criterios de referencia a la unidad de cuidados intensivos,<sup>17</sup> con la finalidad de proporcionar un manejo de soporte hasta la reversión de la falla, el trasplante o la muerte (cuadro 8–1).

## MANEJO DE SOPORTE, UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

### Cardiovascular

La mayor parte de los pacientes desarrollan vasodilatación sistémica con disminución del volumen central efectivo. Se recomienda reanimar con cristaloides y en la medida de lo posible tratar de evitar la sobrecarga de volumen; en caso de que persista la hipotensión se deberá iniciar el manejo con vasopresor.<sup>18</sup>

### Respiratorio

Los pacientes con FHA tienen un alto riesgo de hipoxemia y falla respiratoria, por lo que en aquellos con progresión de EH se deberá proporcionar apoyo con ventilación mecánica; se recomienda minimizar el riesgo de barotrauma y utilizar propofol como sedante.<sup>19</sup>

## Neurológico

La EH clínicamente fluctúa y progresa desde falta de atención hasta el coma profundo; las manifestaciones adicionales incluyen dolor de cabeza, vómito, asterixis, agitación, hiperreflexia y *clonus*.<sup>20</sup>

El diagnóstico de EH requiere exclusión de otras causas de alteración neurológica y metabólica.

El edema cerebral, o hipertensión intracraneal, se puede manifestar como hipertensión arterial, bradicardia y midriasis; se recomienda monitorear la presión intracraneal en la medida de lo posible de forma no invasiva. En caso de crisis convulsivas hay que administrar fármacos anticomiciales y llevar a cabo el monitoreo electroencefalográfico. No existen evidencias sólidas respecto a la utilidad de las terapias antiamonio convencionales en este contexto (lactulosa, rifaximina, L–ornitina, L–arginina).

## Nutricional

Los pacientes con FHA se encuentran en un estado hipercatabólico, por lo que resulta fundamental tratar de prevenir la pérdida de masa muscular. Existe evidencia a favor del inicio temprano de la alimentación enteral, ya que esto reduce el riesgo de hemorragia intestinal, además de que el uso de nutrición parenteral no ha mostrado mejora del pronóstico.<sup>21</sup>

## Metabólico

Los factores de riesgo asociados a falla renal aguda consisten en hipotensión, infección, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y edad. Las indicaciones para recurrir a la terapia renal sustitutiva son la mismas que para otras etiologías; se recomienda optar por las modalidades de soporte continuo.<sup>22</sup>

## Infectológico

Las infecciones más frecuentes son las bacterianas (de 60 a 80%), como la neumonía (50%), las infecciones urinarias (22%), las infecciones asociadas al catéter (12%) y la bacteremia espontánea (16%). Se recomienda el empleo de cultivos y de marcadores de respuesta inflamatoria, así como iniciar el tratamiento con terapia empírica y más adelante guiar el manejo de acuerdo con el resultado de aislamiento y sensibilidad a ella.<sup>23</sup>

## Hematológico

Aunque la prolongación de las pruebas de coagulación es una característica fundamental de la FHA, no refleja el riesgo de sangrado, por lo que la corrección profiláctica de la coagulación está indicada exclusivamente en casos de sangrado activo o ante la necesidad de algún procedimiento invasor;<sup>24</sup> se recomienda llevarla a cabo a través de la realización de pruebas viscoelásticas, como la tromboelastografía y la tromboelastometría.

## DISPOSITIVOS BIOARTIFICIALES

A pesar de que en los estudios iniciales se reportó mejoría en las variables sistémicas y de hemodinamia cerebral, los sistemas de apoyo hepático artificial disponibles en la actualidad, como MARS® y Prometheus®, no han mostrado utilidad en la mejora de la supervivencia a 30 días.<sup>25</sup> Lo mismo se ha observado con HepatAssist®, el cual utiliza hepatocitos porcinos contenidos dentro de un biorreactor de fibra hueca.<sup>26</sup>

De los resultados de un ensayo controlado aleatorizado de 2016 se concluyó que el recambio plasmático de gran volumen puede mejorar la supervivencia sin TH, especialmente en los pacientes en los que éste fue contraindicado por razones médicas o psicológicas.<sup>27</sup>

Respecto a las terapias en desarrollo, se incluyen el trasplante de hepatocitos, que ha mostrado éxito temprano en el tratamiento de la enfermedad hepática metabólica, y la investigación correspondiente al uso de trasplante de células madre en la insuficiencia hepática.

Ambas áreas parecen ser prometedoras, pero requieren evidencia en el contexto de la FHA.<sup>28</sup>

## N-ACETILCISTEÍNA

Como se mencionó, la N-acetilcisteína ha mostrado que disminuye la progresión de la FHA en los pacientes con sobredosis de acetaminofén cuando se administra de forma temprana (< 15 h), así como beneficio en la disfunción orgánica cuando se administra después de 48 h. Si bien el uso de N-acetilcisteína en la FHA secundaria a causas distintas de la sobredosis de acetaminofén no se ha asociado a mejoría en la sobrevida, se ha reportado una mejoría en el desenlace de los adultos con grado leve de EH.<sup>17</sup>

## TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático es la intervención más importante para mejorar la supervivencia en los casos más graves de pacientes con FHA, por lo que la mortalidad asociada a ella dependerá en gran medida de la disponibilidad de centros que cuenten con la capacidad para llevarlo a cabo. En países como EUA y Reino Unido durante la década de 2010 se estimó que cerca de 25% de los pacientes con FHA recibieron TH, lo cual contribuyó a una disminución de la mortalidad global de alrededor de 33%, en comparación con 80% estimado en la era anterior al trasplante.<sup>29</sup>

Hasta el momento no existen biomarcadores que permitan determinar con certeza el pronóstico de los pacientes con falla, pero se ha propuesto el papel del fósforo, la alfafetoproteína (así como el cociente de su concentración en el día 3/día 1) y el factor V.<sup>30-32</sup>

También se han desarrollado diversas escalas de evaluación pronóstica para seleccionar a los pacientes candidatos a TH, las cuales se basan en características clínicas y bioquímicas. Entre las más estudiadas se encuentran los criterios del *King's College* (cuadro 8-2) y la escala del modelo para enfermedades hepáticas terminales. En 2016 M. J. McPhall y col. publicaron un metaanálisis para comparar estas dos escalas, y concluyeron que los criterios del *King's College* parecen tener un mejor desempeño en la FHA asociada a sobredosis de acetaminofén y el modelo para enfermedades hepáticas terminales en la FHA relacionada con otras causas, con un área bajo la curva global de 0.76 y 0.78, respectivamente.<sup>33</sup> En contraste con las escalas mencionadas, que predicen la mortalidad, el índice pronóstico del *Acute Liver Failure Study Group* fue propuesto para identificar la supervivencia a 21 días libre de trasplante en los pacientes con FHA por cualquier etiología.<sup>34</sup> En 2017 se desarrolló otro índice de pronóstico con el objetivo de identificar el riesgo de trasplante fútil en los pacientes con FHA asociada a sobredosis de acetaminofén.<sup>35</sup> A pesar de que ambas escalas mostraron buen desempeño en los estudios que les dieron origen, se justifica la realización de estudios a gran escala que permitan confirmar su reproductibilidad.

Si bien la rigidez hepática medida a través de elastografía transitoria se incrementa en los pacientes con FHA y se ha asociado con muerte celular, aún no se ha relacionado como factor de pronóstico.<sup>36</sup> Por su parte, el volumen hepático menor de 1 000 cm<sup>3</sup> determinado por tomografía computarizada es una medida de colapso parenquimatoso que predice la muerte de los pacientes con FHA no relacionada con acetaminofén.<sup>37</sup>

Una vez que el paciente con diagnóstico de FHA se encuentra en un centro especializado para trasplante la evaluación por parte del equipo multidisciplinario determinará si es o no candidato para el TH; en caso afirmativo deberá recibir el estatus de trasplante urgente y encabezar la lista de espera, debido al riesgo que

**Cuadro 8–2. Criterios que se utilizan en la selección de pacientes con falla hepática aguda para trasplante hepático**

<b>Criterios del King's College</b>
<b>Falla hepática aguda secundaria a sobredosis de acetaminofén</b>
pH arterial < 7.3 después de la reanimación y > 24 h de la ingesta Lactato > 3 mmol/L o Alguno de los siguientes tres criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía hepática grado 3</li> <li>• Creatinina sérica &gt; 3.4 mg/dL</li> <li>• Índice normalizado internacional &gt; 6.5</li> </ul>
<b>Falla hepática aguda no secundaria a sobredosis de acetaminofén</b>
Índice normalizado internacional > 6.5 o Tres o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etiología: no A, no B, halotano, características de los fármacos</li> <li>• Edad &lt; 10 y &gt; 40 años</li> <li>• Intervalo entre ictericia y el inicio de la encefalopatía &gt; 7 días</li> <li>• Bilirrubina total &gt; 17.6 mg/dL</li> <li>• Índice normalizado internacional &gt; 3.5</li> </ul>

Adaptado de la referencia 21.

tiene de fallecer en siete días si no se lleva a cabo esta intervención terapéutica. En México, de acuerdo con el Reglamento de la Ley General en Materia de Trasplantes, esta condición se denomina “urgencia de trasplante o código 0”.

El único criterio definitorio para contraindicar el TH en el contexto de la FHA es el daño neurológico irreversible; por lo demás se aplican los mismos criterios que en los pacientes evaluados por otra indicación: sepsis no controlada, falla asociada a procesos neoplásicos, falla cardíaca grave, consumo activo de sustancias y neoplasias activas con datos de actividad tumoral a distancia, entre otros.

La causa del daño hepático resulta ser el factor más importante en la sobrevida libre de trasplante. Aproximadamente 75% de los pacientes con falla asociada a acetaminofén se recuperan con un hígado nativo, en comparación con 40% de los pacientes con FHA por otra etiología. El desarrollo de EH de alto grado se ha reportado como el segundo factor determinante en orden de importancia para el pronóstico.<sup>34</sup>

## CONCLUSIÓN

A pesar de que la FHA no es un problema muy frecuente, cuando se presenta requiere evaluación, referencia inmediata y manejo especializado, debido a la gra-

vedad que implica y al alto riesgo de mortalidad a corto plazo si los pacientes candidatos no reciben un trasplante de manera oportuna. La calidad de vida de los que reciben trasplante y sobreviven es similar a la de los pacientes con TH por otras indicaciones.

## REFERENCIAS

1. **Trey C, Davidson CS:** The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970; 3:282–398.
2. **Tandon BN, Bernuau J, O’Grady J, Gupta SD, Krisch RE et al.:** Recommendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on Nomenclature of Acute and Subacute Liver Failure. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:403–404.
3. **Bernuau J, Benhamou JP:** Classifying acute liver failure. *Lancet* 1993;342:252–253.
4. **Lee WM, Stravitz RT, Larson AM:** Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55: 965–967.
5. **Bernal W, Wendon J:** Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013;369:2525–2534.
6. **James LP, Alonso EM, Hynan LS, Hinson JA Davern TJ et al.:** Detection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. *Pediatrics* 2006;118:e676–e681.
7. **Craig DG, Zafar S, Reid TW, Martin KG, Davidson JS et al.:** The sequential organ failure assessment (SOFA) score is an effective triage marker following staggered paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1408–1415.
8. **Devarbhavi H, Singh R, Patil M, Sheth K, Adarsh CK et al.:** Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:161–167.
9. **Chang ML, Liaw YF:** Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol* 2014;61:1407–1417.
10. **Khuroo MS, Kamili S:** Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat* 2003;10:224–231.
11. **Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL et al.:** Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90:1306–1311.
12. **Ajmera V, Xia G, Vaughan G, Forbi JC, Ganova RLM et al.:** What factors determine the severity of hepatitis A-related acute liver failure? *J Viral Hepat* 2011;18:e167–e174.
13. **Bernal W, Meda F, Ma Y, Bogdanos DP, Vergani D et al.:** Disease-specific autoantibodies in patients with acute liver failure: the King’s College London Experience. *Hepatology* 2008;47:1096–1097.
14. **Ichai P, Duclos VJC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T et al.:** Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996–1003.
15. **Ganger DR, Rule J, Rakela J, Bass N, Reuben A et al.:** Acute liver failure of indeterminate etiology: a comprehensive systematic approach by an expert committee to establish causality. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1319–1328.
16. **Fix OK, Liou I, Karvellas CJ et al.:** Development and pilot of a checklist for management of acute liver failure in the intensive care unit. *PLoS One* 2016;11:e0155500.
17. **Wendon J, Córdoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M et al.:** EASL clinical practical

- Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;6(5): 1047–1081.
18. **Mitchell KH, Carlbom D, Caldwell E, Leary PJ, Himmelfarb J et al.:** Volume overload: prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1837–1844.
  19. **Aziz R, Price J, Agarwal B:** Management of acute liver failure in intensive care. *BJA Educ* 2021;21(3):110–116.
  20. **Shawcross DL, Wendon JA:** The neurological manifestations of acute liver failure. *Neurochem Int* 2012;60:662–671.
  21. **Angels E, Castellote J, Sánchez DJ, Charco R, Crespo G et al.:** Management of acute liver failure. Clinical guideline from the Catalan Society of Digestology. *Gastroenterol Hepatol* 2019;42(1):51–64.
  22. **Klinck J, McNeill L, Di Angelantonio E, Menon DK:** Predictors and outcome impact of perioperative serum sodium changes in a high-risk population. *Br J Anaesth* 2015;114:615–622.
  23. **Flamm S, Yang Y, Singh S, Falck Ytter YT:** American Gastroenterological Association institute guidelines for the diagnosis and management of acute liver failure. *Gastroenterology* 2017;152:644–647.
  24. **Davenport A:** Is there a role for continuous renal replacement therapies in patients with liver and renal failure? *Kidney Int Suppl* 1999;72:S62–S66.
  25. **Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A et al.:** Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute–on–chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153–1162.
  26. **Demetriou AA, Brown RS, Busuttill RW, Fair J, McGuire BM et al.:** Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004;239:660–667.
  27. **Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H et al.:** High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016;64:69–78.
  28. **Rovegno M, Vera M, Ruiz A, Benítez C:** Current concepts in acute liver failure. *Ann Hepatol* 2019;18:543–52.
  29. **Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, Davern T, McGuire B et al.:** Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: an observational cohort study. *Ann Intern Med* 2016;164:724–732.
  30. **Baquerizo A, Anselmo D, Shackleton C, Chen TW, Cao C et al.:** Phosphorus as an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation* 2003;75(12):2007–2014.
  31. **Schiødt F, Ostapowicz G, Murray N, Satyanarana R, Zaman A et al.:** Alpha-fetoprotein and prognosis in acute liver failure. *Liver Transpl* 2006;12(12):1776–1781.
  32. **Izume I, Langley PG, Wendon J, Ellis AJ, Pernambuco RB et al.:** Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1996;23(6):1507–1511.
  33. **McPhail MJ, Farne H, Senvar N, Wendon JA, Bernal W:** Ability of King’s College criteria and model for end-stage liver disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:516–525.
  34. **Koch DG, Tillman H, Durkalski V, Lee WM, Reuben A:** Development of a model to predict transplant-free survival of patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1199.e2–1206.e2.

35. **Figorilli F, Putignano A, Roux O, Houssel DP, Francoz C et al.:** Development of an organ failure score in acute liver failure for transplant selection and identification of patients at high risk of futility. *PLoS One* 2017;12:e0188151.
36. **Dechêne A, Sowa JP, Gieseler RK, Jochum C, Bechmann LP et al.:** Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2010;52:1008–1016.
37. **Zabron A, Quaglia A, Fatourou E, Peddu P, Lewis D et al.:** Clinical and prognostic associations of liver volume determined by computed tomography in acute liver failure. *Liver Int* 2018;38:1592–1601.



---

# Insuficiencia hepática aguda sobre crónica y manejo de la falla hepática aguda sobre crónica del paciente con cirrosis críticamente enfermo

---

*Karina Flores Marín, Jacqueline Córdova Gallardo*

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF: *acute-on-chronic liver failure*) es un síndrome caracterizado por descompensación aguda asociado a fallas orgánicas. En hasta 60% de los casos se puede identificar un factor precipitante que puede ocurrir durante cualquier fase de la evolución de la enfermedad hepática crónica y representa una causa frecuente de ingreso hospitalario y una alta mortalidad.<sup>1</sup>

La prevalencia de la ACLF en las poblaciones de riesgo es de 20 a 35%; cerca de 23% de los pacientes ingresados al hospital tendrán una ACLF y 10% la desarrollarán durante la hospitalización.<sup>2,3</sup> Los resultados del estudio CANONIC, realizado en población europea, muestran una prevalencia de 30%; se observó que 20% de los pacientes presentaban ACLF en el momento del ingreso hospitalario.<sup>4</sup> La ACLF tiene una incidencia anual de 20.1 por cada 1 000 pacientes con cirrosis compensada.<sup>5</sup> La mortalidad por ACLF va de 30 a 50% y se asocia al número de fallas orgánicas. La mortalidad descrita a 28 días en Europa es de 32.8%.<sup>2,3</sup>

## DEFINICIÓN

Las definiciones de este síndrome han sido controvertidas y varían de acuerdo con las asociaciones expertas en el estudio de las enfermedades hepáticas (*Asian*

*Pacific Association for the Study of the Liver* [APASL], *European Association for the Study of the Liver* [EASL] y *North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease* [NACSELD]) (cuadro 9–1).

La EASL introdujo una definición de consenso de ACLF mediante el estudio CANONIC, realizado por el Consorcio de Insuficiencia Hepática Crónica de la EASL.<sup>4</sup> Las principales características de la ACLF comprenden la descompensación aguda (desarrollo rápido de ascitis de gran volumen, encefalopatía hepática, hemorragia por varices e infección bacteriana), la insuficiencia orgánica (definida con la evaluación de falla orgánica secuencial [SOFA: *sequential organ failure assessment score*], de insuficiencia hepática crónica [CLIF]) y una alta tasa de mortalidad a los 28 días. El desarrollo de ascitis, encefalopatía hepática (EH), hemorragia gastrointestinal e infecciones bacterianas define la descompensación aguda. Las fallas orgánicas incluyen el hígado, los riñones, el cerebro, el aparato respiratorio, la circulación y la coagulación, y se evalúan mediante la puntuación de fallas orgánicas del consorcio CLIF (escala CLIF–SOFA).<sup>6,7</sup>

La APASL define la ACLF en los pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis hepática previamente diagnosticada o no más daño hepático agudo, que se caracteriza por ictericia y coagulopatía en los pacientes que presentaron ascitis clínica o encefalopatía hepática (EH), o ambas, en las cuatro semanas previas. Se asocia a una alta mortalidad dentro de los primeros 28 días.<sup>8</sup>

La NACSELD define la ACLF por la presencia de al menos dos fallas orgánicas extrahepáticas graves, incluyendo choque, EH grado 3 o 4, necesidad de terapia renal de reemplazo (TRR) o ventilación mecánica. Las infecciones bacterianas constituyen el principal factor precipitante. La mortalidad a 30 días depende del número de fallas orgánicas, y oscila entre 27 y 77%.<sup>6,9</sup>

Cabe destacar que los criterios de la APASL se definieron principalmente en los pacientes con infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y que 60% de los pacientes evaluados con los criterios EASL–CLIF tenían cirrosis relacionada con el abuso de alcohol.<sup>4</sup> La puntuación EASL–CLIF se puede utilizar para priorizar el trasplante hepático (TH) y la puntuación NACSELD para determinar la utilidad del trasplante.<sup>10</sup>

## Factores precipitantes

Los factores precipitantes se pueden clasificar en:

- Intrahepáticos (consumo de alcohol, reactivación del VHB o hepatitis aguda por el virus de la hepatitis A o de la hepatitis E, paracentesis de alto volumen sin reposición de albúmina, activación de hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Wilson, colocación de derivación transyugular intrahepática portosistémica, daño hepático inducido por medicamentos).

**Cuadro 9–1. Criterios de diagnóstico de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica según las asociaciones (adaptación 3)**

Características	EASL	NACSELD	APASL
Población	Pacientes con descompensación aguda de una cirrosis subyacente o con descompensación reciente	Pacientes con infección bacteriana en el ingreso y descompensación previa de la cirrosis hepática	Deterioro de la función hepática en pacientes con diagnóstico o no de cirrosis hepática
Factor precipitante	Infecciones bacterianas, sangrado gastrointestinal, consumo activo de alcohol en los últimos tres meses, otras causas (TIPS, paracentesis de alto volumen sin albúmina, cirugía, hepatitis autoinmunitaria, DILI, etc.)	Infecciones bacterianas, sangrado gastrointestinal, consumo activo de alcohol en los últimos tres meses, otras causas (TIPS, paracentesis de alto volumen sin albúmina, cirugía, hepatitis autoinmunitaria, DILI, etc.)	Exacerbación de hepatitis B, infecciones bacterianas, sangrado gastrointestinal, consumo activo de alcohol en los últimos tres meses, otras causas (TIPS, paracentesis de alto volumen sin albúmina, cirugía, hepatitis autoinmunitaria, DILI, etc.)
<b>Descripción de la falla orgánica</b>			
Hígado	Bilirrubina total > 12 mg/dL	SD	Bilirrubina total ≥ 5 mg/dL
Riñón	Creatinina ≥ 2 mg/dL o terapia renal de reemplazo	Terapia renal de reemplazo	Daño renal según los criterios de la Asociación de Daño Renal Agudo
Cerebro	Encefalopatía hepática grado 3 o 4	Encefalopatía hepática grado 3 o 4	Encefalopatía hepática grado 3 o 4
Coagulación	INR ≥ 2.5	SD	INR ≥ 1.5
Circulación	Necesidad de vasopresores	Choque persistente a pesar del adecuado reemplazo de volumen, definido por una presión arterial media < 60 mmHg o la disminución de la presión arterial sistólica < 40 mmHg de la basal	SD
Respiración	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 o SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 214 o ventilación mecánica	Necesidad de ventilación mecánica	SD

EASL: *European Association for the Study of the Liver*; NACSELD: *North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease*; APASL: *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*; TIPS: derivación transyugular intrahepática portosistémica; DILI: daño hepático inducido por medicamentos; INR: índice normalizado internacional; SD: sin datos; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno.

- Extrahepáticos (infecciones bacterianas, virales, hemorragia digestiva y cirugía, entre otros).<sup>3,11</sup>

Los eventos precipitantes más comunes son las infecciones bacterianas en 35 a 40% de los casos, principalmente por especies de bacilos gramnegativos; sin embargo, con el aumento del uso de antibióticos han aumentado las infecciones por grampositivos y bacterias multirresistentes. Las infecciones más frecuentes son las infecciones de las vías urinarias, la peritonitis bacteriana espontánea, la neumonía, la bacteremia espontánea y la infección de piel y tejidos blandos, que ocurre en 33% de los pacientes con ACLF *vs.* 22% de los pacientes sin ACLF. Aunque las infecciones fúngicas son menos frecuentes (< 5%), presentan un peor pronóstico.<sup>12</sup>

El segundo evento precipitante más frecuente fue el consumo activo de alcohol (> 14 unidades a la semana en las mujeres o > 21 en los hombres), que se aprecia entre 25 y 50% de los pacientes con ACLF *vs.* 15% de los pacientes sin ACLF.<sup>12</sup> La hemorragia gastrointestinal fue menos frecuente en los pacientes con ACLF (de 13 a 28%); se cree que la causa por la que la hemorragia digestiva pudiera precipitar un ACLF es la isquemia hepática o el aumento en la translocación bacteriana del intestino delgado, precipitando infecciones bacterianas sistémicas. Otros factores precipitantes son la reactivación o primoinfección por virus de la hepatitis B hasta en 35% de los pacientes (frecuente en la población asiática) y hepatitis A o E aguda en 6 a 19% de los casos; no existen datos disponibles en cuanto a la infección aguda por el virus de la hepatitis C y hepatitis D como precipitante de ACLF.<sup>2,3,12</sup> Otros factores precipitantes descritos hasta en 9% de los casos de ACLF son la paracentesis de alto volumen sin reposición con albúmina, la colocación de una derivación transyugular intrahepática portosistémica, una cirugía mayor y el tratamiento del hepatocarcinoma. La realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en pacientes con una puntuación del modelo de enfermedad hepática avanzada (MELD: *model for end-stage liver disease*)  $\geq 15$  presenta un alto riesgo de precipitar una ACLF hasta en 11 a 26% de los casos. Otro factor precipitante es el daño hepático inducido por herbolaria o medicamentos hasta en 11% de los pacientes que desarrollaron ACLF. Un factor precipitante hasta en 3% de los pacientes es la activación de la hepatitis autoinmunitaria.<sup>12</sup>

Finalmente, en una proporción significativa de pacientes (de 40 a 45%) que desarrollaron ACLF no fue posible identificar el factor precipitante.<sup>2</sup> En un estudio europeo la mayoría de los pacientes con ACLF presentaron cirrosis inducida por alcohol, aunque sólo se identificó el evento precipitante en 60% de los pacientes.<sup>4</sup>

Los estudios actuales demuestran que la presencia y el tipo de factor precipitante no se asocian al pronóstico; sin embargo, cada hora de retraso del inicio del

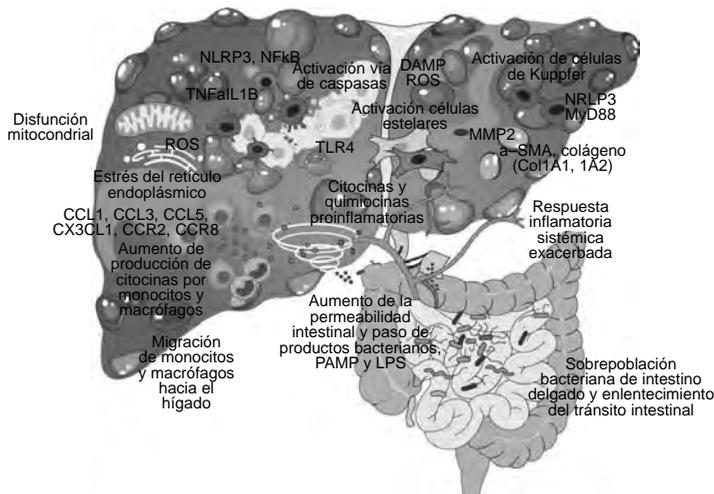
tratamiento antibiótico en los pacientes cuyo factor precipitante fue una infección bacteriana aumenta 1.86 la mortalidad.<sup>2</sup>

## **Fisiopatología**

Los mecanismos fisiopatológicos que conducen al desarrollo de ACLF todavía se desconocen. Se ha descrito que la inflamación sistémica juega un papel central en el desarrollo de ACLF y se correlaciona con su gravedad. Varios estudios han demostrado que los pacientes con ACLF tienen una intensa respuesta inflamatoria sistémica y estrés oxidativo, en comparación con los pacientes con cirrosis hepática sin ACLF.

La infección bacteriana es el factor precipitante más común de ACLF;<sup>13-15</sup> se observó en 39% de la cohorte europea.<sup>4</sup> En los pacientes con sepsis como evento desencadenante la respuesta inflamatoria sistémica se produce por el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos por parte de los receptores de reconocimiento de patrones.<sup>16,17</sup> La respuesta inflamatoria sistémica se exagera, lo que da como resultado daño orgánico, muerte celular y la liberación de patrones moleculares asociados al daño que perpetúan la respuesta inflamatoria. En los pacientes sin evidencia de sepsis la inflamación sistémica puede estar relacionada con la liberación de patrones moleculares asociados al daño de los hepatocitos lesionados, pero la infección oculta o la translocación bacteriana de patrones moleculares asociados a patógenos también pueden desempeñar un papel.<sup>18</sup>

El sistema inmunitario innato tiene un papel importante en el desarrollo y la progresión de las enfermedades hepáticas crónicas, teniendo los monocitos un papel clave en el inicio y el mantenimiento del daño tisular; los monocitos aumentan la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, aunado al aumento de la secreción de factor de necrosis tumoral alfa provocado por el paso de los lipopolisacáridos hacia el hígado.<sup>19</sup> El progreso de la enfermedad hepática crónica se ha relacionado con el aumento de macrófagos CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>, y se cree que el aumento de estos macrófagos estimula el daño hepático y la fibrosis mediante la transdiferenciación y la proliferación de células estelares mediadas por el factor de crecimiento transformante beta.<sup>2,20</sup> La CD163 y la CD206 solubles son biomarcadores prometedores para revelar y cuantificar la activación de los macrófagos hepáticos (células de Kupffer) que se han asociado a la gravedad de la enfermedad hepática crónica.<sup>20</sup> Se ha descrito un descontrol de la activación del sistema inmunitario innato y adaptativo en los pacientes que desarrollan ACLF. Como se describió, las citocinas y las quimiocinas proinflamatorias tienen un rol clave en el reclutamiento de leucocitos y el daño hepático. La lesión hepática ocasiona la activación de una cascada inflamatoria que lleva a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, ocasionando un daño hepático masivo y



**Figura 9–1.** Fisiopatología de la falla hepática aguda sobre crónica. DAMP: patrones moleculares asociados a daño; ROS: especies reactivas de oxígeno; PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; LPS: lipopolisacáridos. Adaptada de la referencia 22.

una alta mortalidad, asociado a una deficiencia en el sistema inmunitario innato, lo que disminuye la respuesta a los patógenos y predispone a los pacientes a procesos infecciosos y sepsis<sup>19</sup> (figura 9–1).<sup>22</sup>

En el estudio CANONIC se observó que los pacientes con ACLF presentaban una elevación marcada de la proteína C reactiva y de la cifra de leucocitos, los cuales son marcadores proinflamatorios que se correlacionan con el pronóstico del síndrome.<sup>4</sup>

La inflamación sistémica grave y el estrés oxidativo dan como resultado varios cambios, incluido el aumento de la producción de óxido nítrico por parte de los vasos espláncnicos, la disminución de la perfusión arterial efectiva —que es un rasgo característico del estado hipercinético en la cirrosis—, el daño tisular mediado por el sistema inmunitario y la disfunción mitocondrial, lo que resulta en una disminución de la producción de adenosín trifosfato; estos cambios pueden inducir fallas orgánicas que definen la ACLF.<sup>1,18</sup>

La inflamación sistémica requiere una cantidad significativa de energía. En un estudio reciente se exploró el metaboloma sanguíneo en pacientes con ACLF y pacientes con cirrosis descompensada sin ACLF. Se describió que los pacientes con ACLF presentaban una disminución de la betaoxidación mitocondrial de ácidos grasos, una reducción del metabolismo extramitocondrial de aminoácidos, un excesivo catabolismo de proteínas y exacerbada glucólisis, asociado al au-

mento de niveles plasmáticos de marcadores proinflamatorios, lo que podría contribuir al desarrollo de las fallas orgánicas que presentan estos pacientes.<sup>21</sup>

## **Clasificación de la gravedad de la insuficiencia e índices pronósticos**

Por definición, la tasa de mortalidad en la ACLF es alta y la mortalidad aumenta directamente en relación con el número de fallas orgánicas. La tasa de mortalidad a 28 días fue de 23.3, 31.3 y 74.5% con los grados 1, 2 y 3 en ACLF, respectivamente.<sup>4</sup>

La tasa de mortalidad a 90 días fue de 40.8, 55.2 y 78.4% en los grados 1, 2 y 3 de ACLF respectivamente. Paralelamente, la mortalidad a los 28 días fue de 37.6% para EASL CLIF vs. 41.9% para APASL.<sup>23</sup>

Las infecciones bacterianas se asociaron a un peor pronóstico en los pacientes con ACLF.<sup>24</sup>

La existencia de falla orgánica se evaluó utilizando una versión modificada de la SOFA. En este caso la SOFA se adaptó a las características de los pacientes con cirrosis y se denominó CLIF-SOFA o CLIF-C, que es su versión simplificada.<sup>4</sup>

De acuerdo con el número y el tipo de fallas del órgano según estos índices se definió la presencia de ACLF y se clasificó su gravedad en tres estadios (cuadro 9-2). Su precisión pronóstica es ligeramente superior a la de la puntuación de Child-Pugh y el MELD.

Una herramienta de pronóstico refinada y simplificada es la puntuación CLIF-C ACLF, que incluye la edad y el recuento de glóbulos blancos, además de la puntuación de insuficiencia orgánica CLIF, que se introdujo más tarde y predice la mortalidad con mayor precisión que la CLIF-SOFA, el MELD y la puntuación de Child-Pugh.<sup>7</sup>

La evaluación CLIF-SOFA se puede calcular fácilmente a través de [www.ef-clif.com](http://www.ef-clif.com).

## **Tratamiento**

Actualmente no existe un tratamiento específico para los pacientes con ACLF, por lo que idealmente los pacientes con ACLF, sobre todo aquellos con ACLF 2 y ACLF 3, deben ser tratados en unidades de cuidados intensivos y buscar su traslado a centros con programa de trasplante hepático.

El manejo del paciente con ACLF se logra mejor mediante un enfoque multidisciplinario que incluya experiencia en cuidados intensivos y hepatología de trasplantes.

**Cuadro 9–2. Estadificación de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica según la escala CLIF–SOFA y de la mortalidad según el estadio<sup>7,25</sup>**

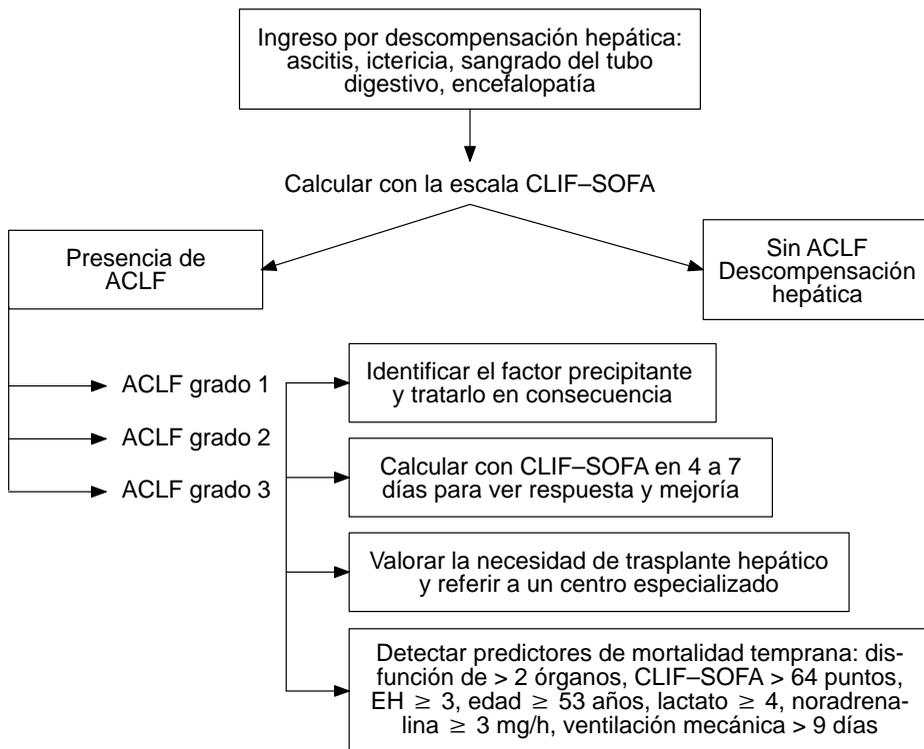
Órgano	Escala = 1	Escala = 2	Escala = 3
Hígado mg/dL	Bilirrubina < 6	Bilirrubina < 6 y < 12	Bilirrubina > 12
Riñones mg/dL	Creatinina < 2	Creatinina < 2 y < 3.5	Creatinina > 3.5 o TRR
Cerebro (West–Haven)	Grado 0	Grado 1 o 2	Grados 3 y 4
Corazón	MAP ≥ 70 mm/Hg	MAP ≥ 70 mm/Hg	Vasopresores
Coagulación	INR < 2.0	INR < 2.0 < 2.5	INR > 2.5
Aparato respiratorio			
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> o	> 300	≤ 300 a > 200	≤ 200
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 357	> 214 a ≤ 357	≤ 214
Categoría de falla orgánica mayor	Predomina la falla hepática	Combinación de falla hepática y extrahepática	Predominan las fallas extrahepáticas
Grados de ACLF	Mortalidad a 28 días		
Sin ACLF	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin fallas orgánicas</li> <li>1 falla orgánica (hepática, circulatoria, respiratoria, coagulopatía, con creatinina &lt; 1.5 mg/dL y sin encefalopatía hepática)</li> </ul>		1.9%
ACLF grado 1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falla renal con leve o moderada encefalopatía hepática</li> </ul>		22%
ACLF grado 1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 falla orgánica con creatinina sérica de 1.5 a 1.9 mg/dL o encefalopatía hepática leve o moderada, o ambas</li> </ul>		
ACLF grado 2	Presencia de dos fallas orgánicas		32%
ACLF grado 3	Presencia de tres fallas orgánicas		73%

ACLF: insuficiencia hepática aguda sobre crónica; TRR: terapia renal de reemplazo; INR: índice normalizado internacional; MAP: presión arterial media; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno.

La identificación y el tratamiento del factor precipitante, el tratamiento de la sepsis, la atención en terapia intensiva, el tratamiento de las fallas orgánicas y el tratamiento específico de la enfermedad, como los antivirales para la ACLF relacionada con la hepatitis B, los esteroides para la hepatitis alcohólica grave y la hepatitis autoinmunitaria fulminante, podrían lograr una supervivencia sin trasplante en casi la mitad de los casos.<sup>2,3,30</sup>

La terapia definitiva es el TH cuando no hay respuesta a la atención médica estándar.

Sin embargo, el TH sigue siendo una opción inaccesible para todos debido a la falta de donantes de hígado, de experiencia y de recursos. Diversas terapias basadas en células, el aumento de la regeneración hepática y la modulación intestinal mediante el trasplante de microbiota fecal están siendo estudiadas, pero aún están lejos de ser recomendables como alternativa al TH.



**Figura 9–2.** Abordaje del paciente con descompensación hepática y diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica (ACLF). EH: encefalopatía hepática; CLIF-SOFA: evaluación de falla orgánica secuencial de insuficiencia hepática crónica. Adaptada de las referencias 26 a 29.

El tratamiento es multidisciplinario, con la participación de médicos hepatólogos, intensivistas, infectólogos, nutricionistas y trasplantólogos. El tratamiento necesita un modelo de pronóstico dinámico para la priorización temprana de terapia intensiva, la atención de apoyo general, la terapia específica de la enfermedad, el manejo de las complicaciones y la derivación oportuna para el TH.<sup>8</sup>

### Nutrición, control metabólico y cuidados generales

El soporte nutricional óptimo en la ACLF no ha sido bien definido. Las consideraciones generales de nutrición se deben basar en las guías para nutrición de pacientes críticamente enfermos, aumentando las necesidades energéticas y previniendo el déficit de vitaminas y micronutrientes.<sup>31</sup> Se puede considerar la suplementación nutricional y la alimentación por sonda enteral; no se contraindica

la introducción de una sonda de nutrición enteral en los pacientes con varices esofágicas, porque se asocia a bajo riesgo de sangrado y disminuye el sobrecrecimiento bacteriano y la translocación bacteriana. Se debe favorecer la nutrición enteral y evitar en la medida de lo posible la nutrición parenteral, debido al alto riesgo infeccioso. El soporte nutricional se debe llevar a cabo a razón de 20 a 30 kcal/kg de peso ideal por día, aumentando este aporte gradualmente según la fase de recuperación; el aporte de proteínas será de 1.2 a 1.5 g de proteína/kg de peso ideal por día, con suplementación con vitaminas y micronutrientes para prevenir déficit y corregir en caso de carencias.<sup>31,32</sup>

Es importante mantener un óptimo control glucémico en estos pacientes, pues se ha visto que tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia tienen un efecto deletéreo; sin embargo, el nivel óptimo de glucosa sérica en estos pacientes sigue siendo controversial. Otro punto importante es que hasta tres cuartas partes de los pacientes con ACLF pueden presentar insuficiencia suprarrenal, aunque todavía existen controversias en cuanto al diagnóstico y el tratamiento, por lo que actualmente se prefiere el uso corto de hidrocortisona de 200 mg/día en los pacientes con choque refractario.<sup>31</sup>

## **Tratamiento del factor precipitante**

### **Tratamiento antiviral por reactivación del virus de la hepatitis B**

Se ha demostrado que la reducción del DNA del VHB desde el inicio después de dos semanas de tenofovir mejora la supervivencia sin trasplante de 17 a 57%, según un ensayo aleatorizado.<sup>33</sup> Se ha confirmado que la combinación de telbivudina y tenofovir mejora significativamente las funciones renales, pero sin aumentar la potencia antiviral en los pacientes con ACLF relacionado con el VHB.<sup>34</sup>

### **Hepatitis alcohólica**

El pilar del tratamiento de los pacientes con ACLF con hepatitis alcohólica grave son los corticosteroides, además de la nutrición y la atención psicológica; sin embargo, la mayoría de los pacientes con ACLF debida a hepatitis alcohólica grave tienen ascitis, lesión renal aguda y respuesta inflamatoria sistémica, por lo que se necesita una decisión juiciosa acerca del uso de corticosteroides. La respuesta a los corticosteroides se observa en aproximadamente 60% de los pacientes,<sup>35</sup> con una mejor supervivencia a corto plazo (< 1 mes), pero no a los seis meses (la mortalidad sigue siendo de 30 a 40%).

La respuesta a los esteroides se debe calcular con el modelo de Lille al séptimo día del tratamiento, y los no respondedores (modelo de Lille > 0.45) deben ser considerados para TH de forma temprana.<sup>36</sup>

La infección se observa en 25% de los pacientes con hepatitis alcohólica grave, especialmente al recibir corticosteroides.<sup>37</sup>

Otros tratamientos, como la pentoxifilina, los agentes anti-TNF y la S-adenosil metionina, no han demostrado una mejoría en la supervivencia de estos pacientes, por lo que su uso no se recomienda en la actualidad.

## **Hepatitis autoinmunitaria**

El brote de hepatitis autoinmunitaria es una entidad clínica bien conocida, pero en 20% de los pacientes se observa una presentación aguda con ictericia, encefalopatía y coagulopatía con o sin ascitis como brote autoinmunitario que se semeja a la insuficiencia hepática aguda o a la ACLF; sin embargo, queda por confirmar el papel de los esteroides, por lo que se deben ofrecer con precaución y estrecha supervisión, y con un plan para TH en caso de fracaso.<sup>38</sup>

## **Daño hepático inducido por medicamentos y herbolaria**

Entre los medicamentos más comunes están los antituberculosos, algunos antibióticos y las terapias de medicina alternativa complementaria. En Occidente los antibióticos y los medicamentos antiepilépticos representaron 60% de los tratamientos. No existe un tratamiento específico para tratar la ACLF precipitada por daño hepático inducido por medicamentos, por lo que sólo se debe suspender cualquier medicamento hepatotóxico y evaluar la posible utilidad de la N-acetilcisteína.<sup>38</sup>

## **Soporte de insuficiencia orgánica y manejo de complicaciones**

La puntuación CLIF-SOFA se propuso en el estudio CANONIC, y se basó en una opinión consensuada para evaluar la gravedad y el número de insuficiencias orgánicas presentes en los pacientes con ACLF.<sup>33</sup>

## **Insuficiencia cerebral (encefalopatía hepática)**

La insuficiencia cerebral es la única insuficiencia orgánica definida consistentemente por la EASL-CLIF, la NACSELD y la APASL, y se define como HE de grado 3 o 4.

Deberán ser descartadas otras causas de alteración del estado mental; el tratamiento de posibles factores precipitantes y la terapia empírica de EH deben ocurrir simultáneamente.

En los pacientes con encefalopatía grado 3 o 4 de West Haven se deberá realizar intubación orotraqueal para proteger la vía aérea. En los pacientes hospitali-

zados con ACLF se sugiere el uso de dexmedetomidina de acción corta o de propofol para la sedación, en comparación con otros agentes disponibles.

El tratamiento de elección para el manejo de la disfunción cerebral consistirá en enemas con lactosa o lactulosa por vía oral, asociado o no a un antibiótico intestinal no absorbible (rifaximina de 550 mg cada 12 h).<sup>31</sup>

## **Insuficiencia renal (lesión renal aguda)**

Cerca de 25% de los pacientes tendrán una lesión renal aguda (LRA) en el momento del ingreso, y casi 50% de los pacientes la manifestarán en algún momento, sobre todo en los primeros 15 días del diagnóstico o la hospitalización.<sup>39</sup>

La LRA es multifactorial y podría ser debida a síndrome hepatorenal, fármacos, diuréticos, nefropatía de pigmentos biliares, necrosis tubular aguda y sepsis.<sup>40</sup> Se asocia a una alta mortalidad a los siete días, de 38%.<sup>41</sup>

El tratamiento incluye el abordaje de los factores desencadenantes, como la suspensión de fármacos nefrotóxicos, vasodilatadores, antiinflamatorios no esteroideos y diuréticos.<sup>39</sup>

Se deberá investigar y diagnosticar la causa de la lesión renal. La LRA se define como la elevación de la creatinina mayor de 0.3 mg/dL (de la creatinina basal) en 48 h o > 50% en una semana.<sup>31</sup> En el momento del diagnóstico de una LRA prerrenal se deberá iniciar con expansión de volumen que incluya albúmina en dosis de 1 g/kg/día (máximo 100 g al día).<sup>42</sup> Si la función renal no presenta mejoría con la expansión con albúmina durante 48 h, entonces se trata de un síndrome hepatorenal-LRA (antiguamente conocido como SHR tipo 1), en el que el tratamiento de elección es la terlipresina en dosis de 0.5 a 1 mg cada cuatro a seis horas (con aumento progresivo según la respuesta hasta la dosis máxima de 2 mg cada cuatro a seis horas en caso de una reducción de la creatinina < 25%)<sup>43</sup> asociada a la administración de albúmina a razón de 40 g al día, con respuesta de 50% de los pacientes. Sin embargo, cuanto mayor sea el número de fallas orgánicas menor será la probabilidad de respuesta.<sup>44</sup> Una alternativa para el tratamiento del síndrome hepatorenal-LRA es el uso de norepinefrina.<sup>31</sup> En los pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea se recomienda el uso de albúmina los días 1 y 3 asociada al tratamiento antibiótico para prevenir la LRA y las fallas orgánicas posteriores.<sup>31,44</sup>

Se pueden agregar antibióticos ante la sospecha o el diagnóstico de infección y corregir la hipovolemia con una expansión de volumen adecuada mediante albúmina intravenosa. Ante el fracaso del tratamiento médico se necesitan TRR y las indicaciones estándar para diálisis, como sobrecarga de líquidos, acidosis metabólica, hiperpotasemia refractaria a la terapia médica y uremia en los pacientes que esperan un trasplante de hígado.<sup>45</sup> La modalidad de TRR que se prefiere en

este grupo de pacientes más enfermos es la hemodiálisis veno-venosa continua sobre la hemodiálisis convencional o la diálisis sostenida de baja eficiencia, debido a que es más segura para reducir las fluctuaciones de la presión arterial media y la presión de perfusión cerebral.<sup>46,47</sup>

## **Insuficiencia circulatoria y choque séptico**

De los pacientes con ACLF 75% presentan un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, una cuarta parte sepsis y 5% choque séptico.<sup>48</sup>

En ausencia de respuesta inflamatoria sistémica en el momento del ingreso, 50% la desarrollarán dentro de los siguientes primeros siete días, 10% presentarán sepsis y 1% choque séptico; por ello se sugiere el uso de antibióticos empíricos en caso de sospecha de foco infeccioso y en pacientes con proteína C reactiva > 24.7 ng/mL o procalcitonina > 0.49 µg/L (valor predictivo positivo > 90% de foco infeccioso), siendo las causas infecciosas el factor precipitante más frecuente de ACLF,<sup>49</sup> puesto que cada hora de retraso en el inicio del tratamiento antibiótico aumenta 1.86 la probabilidad de muerte.<sup>2</sup>

La elección de la terapia antibacteriana se debe basar en el tipo, la gravedad y el origen de la infección (adquirida en la comunidad o nosocomial), así como en los datos epidemiológicos locales acerca de la resistencia a los antibióticos.<sup>8</sup>

La mortalidad es de aproximadamente 80% en los pacientes con enfermedad hepática avanzada y choque séptico.<sup>50</sup>

En un paciente con choque se deberá iniciar la administración de líquidos, seguida de vasopresores para lograr una presión arterial media > 65 mmHg, así como suspender los betabloqueadores. Una presión arterial media más alta puede disminuir el riesgo de ACLF. La norepinefrina es el vasopresor de elección en los pacientes con ACLF. El tratamiento vasopresor de segunda línea consiste en terlipresina o vasopresina. En los pacientes con hipotensión persistente se puede usar hidrocortisona de 200 mg/día.<sup>31</sup> En ausencia de hipoxemia la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica pueden ser necesarias para la protección de las vías respiratorias de los pacientes con encefalopatía grado 3 o 4. El medicamento de elección para la sedación es el propofol o la dexmedetomidina; se debe evitar el uso de benzodiazepinas, ya que resultan en una sedación prolongada.<sup>31,51</sup>

## **Insuficiencia respiratoria**

La insuficiencia respiratoria se define como presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno < 200 o de saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno < 214, o la necesidad de ventilación mecánica.<sup>31</sup>

Los pacientes con ACLF necesitan apoyo para la insuficiencia respiratoria en diversas condiciones, como neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda o sobrecarga de líquidos, o encefalopatía avanzada para la protección de las vías respiratorias. La necesidad de ventilación mecánica se decide teniendo en cuenta la posibilidad de curación (mediante TH o con la mejor atención de apoyo) y una buena supervivencia a largo plazo después del alta.<sup>52</sup> La intubación antes del trasplante aumenta la incidencia de neumonías posoperatorias (15 vs. 5%;  $p = 0.02$ ), así como la mortalidad posoperatoria (38 vs. 23%;  $p < 0.01$ ).

Por lo tanto, el soporte ventilatorio para la insuficiencia respiratoria necesita una decisión juiciosa que considere la probabilidad de supervivencia, la gravedad de la enfermedad y la posibilidad de un trasplante de hígado en un futuro próximo. Se debe realizar un intento inicial de ventilación no invasiva, excepto en los pacientes que no cooperan o que tienen EH.<sup>53</sup>

## COAGULACIÓN

Los pacientes con ACLF antiguamente eran considerados de alto riesgo hemorrágico; sin embargo, actualmente se ha visto que en estos pacientes existe una disminución de factores procoagulantes y anticoagulantes. Aun cuando no existen pruebas predictivas fidedignas de hemorragia o de trombosis en estos pacientes, se podría utilizar la tromboelastografía o la tromboelastografía rotacional para evaluar con mayor precisión las necesidades de transfusión.<sup>8</sup> Los pacientes con ACLF que presentan sepsis y falla orgánica pueden sufrir hipofibrinólisis.

No se recomienda el uso de plasma fresco congelado en los pacientes sin datos de sangrado, puesto que esto ocasiona expansión de volumen, aumento de la hipertensión portal, alteración de la función de la trombina y elevación del riesgo de sangrado. En los pacientes con ACLF no se debe utilizar la transfusión profiláctica de plasma ni de otros productos sanguíneos, sólo se deberán emplear en caso de sangrado o de procedimientos con alto riesgo de sangrado.<sup>31,54</sup>

En los pacientes con sangrado podrían emplearse concentrados de factores de coagulación, de fibrinógeno o de factor VIII en los casos seleccionados.<sup>31</sup>

## Soporte hepático extracorpóreo

Los dispositivos de asistencia hepática basados en intercambios con albúmina más utilizados son MARS® y PROMETHEUS®. Se han realizado ensayos controlados con estos dispositivos en pacientes con ACLF, y ninguno de ellos demostró mejora de la supervivencia.<sup>55,56</sup>

Estos sistemas consisten en sustituir la función hepática, así como eliminar diferentes sustancias de la circulación sistémica que se considera que pueden participar en la fisiopatología o en la progresión de la ACLF, con el objetivo de mejorar los parámetros clínicos y biológicos en estos pacientes. Hasta el momento se han utilizado como terapia puente para el TH, puesto que mostraron mejoría en la bilirrubina total, el grado de encefalopatía hepática y la creatinina, pero no tuvieron ningún efecto en la sobrevida de estos pacientes.<sup>31</sup>

## **Tratamiento inmunomodulador y regenerativo**

Existen datos, aunque limitados, acerca del potencial papel de algunos tratamientos, como la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos o de células madre en los pacientes con ACLF. Estos tratamientos están siendo investigados por su potencial efecto regenerativo e inmunomodulador, y aún se encuentran en una fase experimental, por lo que se deberán realizar futuros estudios para aclarar su potencial efecto benéfico.<sup>3</sup>

## **Terapia definitiva en la insuficiencia hepática aguda sobre crónica: trasplante de hígado**

El TH se puede realizar en sólo 10 a 25% de los pacientes con ACLF, por lo que más de 50 a 70% de los pacientes fallecen en la lista de espera. El mejor pronóstico es para los pacientes con ACLF 1 y ACLF 2; sin embargo, se pueden considerar los pacientes con ACLF 3 que idealmente tengan una puntuación de CLIF-SOFA < 64 puntos, que hayan presentado mejoría en el grado de ACLF, que no presenten sangrado activo, que estén hemodinámicamente estables y que no sufran sepsis no controlada. Aunque existen muchos modelos de predicción de listados tempranos de trasplantes, ninguno predice de manera confiable las posibilidades de reversibilidad de la ACLF.<sup>2,3,57</sup>

Un estudio reciente mostró que la mortalidad en la lista de espera para TH en los pacientes con ACLF es de alrededor de 67% y que es debida predominantemente a sepsis, insuficiencia respiratoria con ventilación mecánica, alto requerimiento de vasopresores y necesidad de TRR.<sup>29</sup>

En diversos estudios se indican las características asociadas a la utilidad del trasplante hepático, por lo que los pacientes que las presentaban fueron considerados no aptos para trasplante:<sup>27-29,58</sup>

- Sepsis con dos o más fallas orgánicas o sepsis no controlada.
- Encefalopatía hepática  $\geq 3$ .

- CLIF–SOFA > 64 puntos.
- Creatinina sérica de 4 mg/dL o aumento de 300% de la creatinina desde el inicio o la necesidad de TRR.
- Insuficiencia respiratoria grave o ventilación mecánica durante más de nueve días.
- Cuatro o más fallas orgánicas en cualquier momento.
- Sangrado activo del tubo digestivo.
- Inestabilidad hemodinámica que requiere más de 3 mg/h de noradrenalina.
- Lactato  $\geq$  4.

## REFERENCIAS

1. **Arroyo V, Moreau R, Jalan R *et al.***: Acute–on–chronic liver failure: a new syndrome that will re–classify cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62:S131–S143.
2. **Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P *et al.***: Acute–on–chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041.
3. **Hernández R, Solà E, Moreau R, Ginès P**: Acute–on–chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66(3):541–553.
4. **Moreau R, Jalan R, Ginès P, Pavesi M, Angeli P *et al.***: Acute–on–chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–1437.
5. **Mahmud N, Kaplan D, Taddei TH, Goldberg DS**: Incidence and mortality of acute–on–chronic liver failure using two definitions in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 2019;69:2150–2163.
6. **Asrani SK, Simonetto DA, Kamath PS**: Acute–on–chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(12):2128–2139.
7. **Jalan R, Saliba F, Pavesi M *et al.***: Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute–on–chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038–1047.
8. **Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK *et al.***: Acute–on–chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): an update. *Hepatol Int* 2019;13:353–390.
9. **Bajaj JS, O’Leary JG, Reddy KR *et al.***: Survival in infection–related acute on–chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014;60:250–256.
10. **Wong F, Reddy KR, Tandon P *et al.***: The prediction of in–hospital mortality in decompensated patients with acute–on–chronic liver failure. *Liver Transpl* 2021;28(4):560–570.
11. **Shi Y, Yang Y, Hu Y, Wu W, Yang Q *et al.***: Acute–on–chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology* 2015; 62:232–242.
12. **Cullaro G, Sharma R, Trebicka J, Cárdenas A, Verna EC**: Precipitants of acute–on–chronic liver failure: an opportunity for preventive measures to improve outcomes. *Liver Transpl* 2020;26(2):283–293.
13. **Bernsmeier C, Pop OT, Singanayagam A *et al.***: Patients with acute–on–chronic liver failure have increased numbers of regulatory immune cells expressing the receptor tyrosine kinase MERTK. *Gastroenterology* 2015;148(3):603–615.
14. **Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ *et al.***: Systemic inflammation in decompensated cir-

- rheosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64(4): 1249–1264.
15. **Fernández J, Acevedo J, Wiest R et al.:** Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2018;67(10): 1870–1880.
  16. **Angus DC, van der Poll T:** Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369(9): 840–851.
  17. **Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R:** Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50(6):2022–2033.
  18. **Arroyo V, Moreau R, Jalan R:** Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med* 2020;382(22):2137–2145.
  19. **Khanam A, Kottlilil S:** Abnormal innate immunity in acute-on-chronic liver failure: immunotargets for therapeutics. *Front Immunol* 2020;11:2013.
  20. **Grønbaek H, Rødgaard HS, Aagaard NK, Arroyo V, Moestrup SK et al., CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium:** Macrophage activation markers predict mortality in patients with liver cirrhosis without or with acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2016;64(4):813–822.
  21. **Moreau R, Clària J, Aguilar F et al.:** Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *J Hepatol* 2020;72(4):688–701.
  22. **Córdova GJ, Keaveny AP, Qi X, Méndez SN:** Metabolic associated fatty liver disease and acute-on-chronic liver failure: common themes for common problems. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33(1S Suppl 1):e84–e93.
  23. **Mahmud N, Kaplan DE, Taddei TH, Goldberg DS:** Incidence and mortality of acute-on-chronic liver failure using two definitions in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 2019;69(5):2150–2163.
  24. **Fernández J, Acevedo J, Wiest R et al.:** Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2018;67(10): 1870–1880.
  25. **Vincent JL, Moreno R, Takala J et al.:** The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707–710.
  26. **Solé C, Solà E:** Update on acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41(1):43–53.
  27. **Valantine B, Sundaray N, Mishra D, Sahu S, Narayan J et al.:** Predictors of early mortality among patients with acute-on-chronic liver failure. *JGH Open* 2021;5(6):686–694.
  28. **O’Leary JG, Bajaj JS, Tandon P, Biggins SW, Wong F et al.:** Outcomes after listing for liver transplant in patients with acute-on-chronic liver failure: the Multicenter North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease Experience. *Liver Transpl* 2019;25(4):571–579.
  29. **Gustot T, Fernández J, García E, Morando F, Caraceni P et al., CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium:** Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62(1):243–252.
  30. **Choudhury A, Jindal A, Sarin SK et al., for the APASL ACLF Working Party:** Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF)–comparison of APASLACLF Research Consortium (AARC) and CLIF–SOFA model. *Hepatol Int* 2017;11(5):461–471.

31. **Bernal W, Karvellas C, Saliba F, Saner FH, Meersseman P:** Intensive care management of acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2021;75(Suppl 1):S163–S177.
32. **Krenitsky J:** Nutrition for patients with hepatic failure. *Pract Gastroenterol* 2003;6:23–42.
33. **Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC et al.:** Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011;53:774–780.
34. **Jindal A, Kumar M, Sarin SK:** A randomized comparative open label trial of tenofovir monotherapy versus tenofovir plus telbivudine dual therapy in spontaneous reactivation of hepatitis B. *J Viral Hepat* 2015;22(Suppl 2):1–18.
35. **Mathurin P et al.:** Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255–260.
36. **Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Pruvot FR, Valle'e JC:** Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–1800.
37. **Louvet A, Wartel F, Castel H, Mathurin P:** Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137:541–548.
38. **Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK et al.:** Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): an update. *Hepatol Int* 2019;13:353–390.
39. **Maiwall R, Kumar S, Vashishtha C, Kumar M, Garg H et al.:** Acute kidney injury (AKI) in patients with acute-on chronic liver failure (ACLF) is different from patients with cirrhosis. *Hepatology* 2015;58(4 Suppl):36A–91A.
40. **Maiwall R, Choudhury AK, Devarbhavi H, Shiv K, Sarin K:** APASL ACLF Working Party: Dynamic AARC-AKI score determines extra-renal organ failures and bacterial infection in patients with acute on chronic liver failure. *Hepatology* 2017;661.
41. **Maiwall R, Chandel SS, Wani Z, Kumar S, Sarin SK:** SIRS at admission is a predictor of AKI development and mortality in hospitalized patients with severe alcoholic hepatitis. *Dig Dis Sci* 2016;61(3):920–929.
42. **Nadim MK, Durand F, Kellum JA et al.:** Management of the critically ill patient with cirrhosis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64(3):717–735.
43. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69(2):406–460.
44. **Cavallin M, Kamath PS, Merli M et al.:** Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial. *Hepatology* 2015;62(2):567–574.
45. **Slack AJ et al.:** Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver Int* 2014;34:42–48.
46. **Gonwa TA, Wadei HM:** The challenges of providing renal replacement therapy in decompensated liver cirrhosis. *Blood Purif* 2012;33:144–148.
47. **Cardoso FS, Gottfried M, Tujios S, Olson JC, Karvellas CJ, US Acute Liver Failure Study Group:** Continuous renal replacement therapy is associated with reduced serum ammonia levels and mortality in acute liver failure. *Hepatology* 2018;67(2):711–720.
48. **Choudhury A, Kumar M, Sharma BC, Maiwall R, Pamecha V et al.:** Systemic inflammatory response syndrome in acute on chronic liver failure—relevance of “Golden Window”—a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(12):1989–1997.
49. **Bechstein WO, Zeuzem S:** Acute-on-chronic liver failure. *Visc Med* 2018;34(4):243–244.
50. **Choudhury A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, Saini D, Kumar S et al.:** A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock.

- Liver Int* 2017;37(4):552–561.
51. **Miranda ZG, León GLAP, Aguirre VJ, Torre DA:** Bacterial infections in cirrhosis: current treatment. *Ann Hepatol* 2020;19(3):238–244.
  52. **Levesque E, Saliba F, Ichai P, Samuel D:** Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol* 2014;60(3):570–578.
  53. **Knaak J, McVey M, Bazerbachi F, Goldaracena N, Spetzler V et al.:** Liver transplantation in patients with end-stage liver disease requiring intensive care unit admission and intubation. *Liver Transpl* 2015;21(6):761–767.
  54. **Rassi AB, D'Amico EA, Tripodi A, da Rocha TRF, Migita BY et al.:** Fresh frozen plasma transfusion in patients with cirrhosis and coagulopathy: effect on conventional coagulation tests and thrombomodulin–modified thrombin generation. *J Hepatol* 2020;72(1):85–94.
  55. **Bañares R, Nevens F, Larsen FS et al.:** Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute–on–chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57(3):1153–1162.
  56. **Kribben A, Gerken G, Haag S et al.:** Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute–on–chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142(4):782–789 e783.
  57. **Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A:** Acute–on–chronic liver failure. *Lancet* 2015;386(10003):1576–1587.
  58. **Artzner T, Michard B, Weiss E, Barbier L, Noorah Z et al.:** Liver transplantation for critically ill cirrhotic patients: stratifying utility based on pretransplant factors. *Am J Transplant* 2020;20(9):2437–2448.



---

## **Infecciones en el candidato a trasplante hepático: de las hepatitis virales a los gérmenes resistentes a múltiples fármacos**

---

*Óscar A. Fernández García, Jennifer M. Cuéllar Rodríguez*

### **CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO CON INFECCIÓN BACTERIANA**

Las infecciones bacterianas son comunes en el paciente con cirrosis avanzada. La peritonitis bacteriana espontánea, las infecciones de las vías urinarias, la bacteremia y las infecciones respiratorias y de tejidos blandos son los principales cuadros que afectan a esta población.<sup>1-3</sup> Las infecciones son un desencadenante importante de falla hepática aguda sobre crónica. En estos pacientes la mortalidad depende del número y la gravedad de fallas orgánicas.<sup>3,4</sup> En este contexto las infecciones bacterianas no representan una contraindicación absoluta para proceder con un trasplante. Se deben tomar en cuenta los siguientes puntos:

- El microorganismo etiológico, su patrón de susceptibilidad y las resistencias antimicrobianas.
- La disponibilidad de tratamiento efectivo contra el microorganismo.
- La respuesta del paciente al tratamiento.
- El control o la factibilidad de control del foco primario de infección.
- El número de fallas orgánicas, su gravedad y reversibilidad.

No existe un tiempo mínimo de tratamiento necesario para poder proceder al trasplante. La duración del tratamiento antibiótico es relativamente arbitraria y la respuesta clínica es el mejor parámetro para decidir proceder con el trasplante.<sup>5,6</sup>

## **BACTERIAS RESISTENTES A MÚLTIPLES FÁRMACOS, TAMIZAJE E IMPACTO EN EL CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO**

Los receptores de órgano sólido se consideran una población en riesgo de infecciones por organismos resistentes debido a la combinación de enfermedad avanzada, contacto frecuente con el medio hospitalario, uso de dispositivos intravasculares, cirugía e inmunosupresión.

Los gérmenes más problemáticos son *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina y las enterobacterias resistentes a los carbapenémicos (ERC). El principal factor de riesgo para desarrollar infecciones asociadas a estos organismos es la colonización previa.<sup>7</sup>

La colonización por SARM se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones; sin embargo, la colonización aislada no se ha asociado a un aumento de la mortalidad. La colonización por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina se ha vinculado a puntajes altos del modelo de enfermedad hepática terminal, desarrollo de infecciones por parte de este agente y complicaciones como lesión renal aguda y estancia hospitalaria prolongada.<sup>8,9</sup>

Las ERC son un problema creciente. Las infecciones por parte de estos organismos se asocian a una mortalidad de 30 a 50%.<sup>10</sup> Las infecciones generalmente ocurren en el periodo postrasplante temprano.<sup>10-12</sup> Es importante identificar a los pacientes colonizados y ajustar la profilaxis preoperatoria con base en la susceptibilidad del organismo.

El desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos permite tratar con mayor eficacia y con menor toxicidad la mayoría de las bacterias multirresistentes a los fármacos; sin embargo, las ERC y su tratamiento específico está en constante evolución.<sup>13</sup>

Consideraciones para la prevención y el tratamiento de estas infecciones por parte de bacterias multirresistentes a los fármacos:

- La necesidad de un tamizaje rutinario de colonización con hisopados nasales (SARM) o rectales (*Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina y ERC) dependerá de la prevalencia de estos agentes en el centro de trasplante y la infraestructura del laboratorio. En centros/regiones donde estos agentes son prevalentes se debe considerar el tamizaje rutinario de los candidatos a trasplante hepático (TH).
- La periodicidad del tamizaje es variable. Idealmente se debe realizar cuando el paciente es añadido a la lista de espera y en eventos de hospitalización pretrasplante.

- En los pacientes colonizados por estos agentes se deben instituir medidas de contacto acordes a los lineamientos de epidemiología hospitalaria.
- Actualmente sólo existen estrategias de descolonización para SARM (mupirocina nasal y baños de clorhexidina).
- Se aconseja considerar la colonización o infección previa por parte de estos agentes para la profilaxis operatoria del trasplante. En caso de sepsis peri-trasplante es importante desarrollar un tratamiento antimicrobiano empírico con cobertura específica para estos agentes.

## **TUBERCULOSIS EN EL CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO**

La cirrosis es un estado de inmunodeficiencia con predisposición a infecciones. La incidencia de tuberculosis (Tb) en los pacientes con cirrosis es mayor que en la población general.<sup>14</sup> La enfermedad tiene un espectro amplio que incluye desde el estado de latencia hasta la enfermedad diseminada. Después del trasplante los pacientes tienen un riesgo incrementado de reactivación de la Tb. El tiempo de aparición de la enfermedad es muy amplio; sin embargo, 40% de los casos ocurren en el primer año después del trasplante.<sup>15</sup>

Todos los candidatos a TH deben tener un escrutinio para detectar Tb latente (TbL) con base en los siguientes puntos:

- El tamizaje consiste en la combinación de un interrogatorio, la imagen de tórax y las pruebas inmunitarias que indiquen exposición previa a *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>16,17</sup>
- El interrogatorio se enfoca en determinar el contacto cercano con un caso de Tb activa, tratamiento previo de TbL, antecedente de Tb activa y tratamiento recibido.<sup>16,17</sup>
- La imagen de tórax inicial es la telerradiografía de tórax. Se busca intencionalmente la presencia de nódulos calcificados o cambios compatibles con Tb. En caso de anomalías se aconseja obtener una imagen tomográfica.<sup>16,17</sup>
- En regiones endémicas (México) la presencia de un nódulo pulmonar calcificado se debe interpretar como TbL, incluso si las pruebas inmunitarias (aplicación intradérmica de tuberculina [PPD, por sus siglas en inglés] o pruebas de liberación de interferón gamma [IGRA], por sus siglas en inglés) son negativas.
- Las pruebas inmunitarias consisten en la PPD o los IGRA a los antígenos de Tb. Ambas pruebas son adecuadas, y los estudios acerca de la superioridad de cada una de estas pruebas son contradictorios. La PPD se considera positiva si se documenta una induración  $\geq 5$  mm a las 48 a 72 h de la aplica-

ción. Las IGRA pueden ser positivas, negativas o indeterminadas. Las pruebas a base de IGRA tienen una mayor especificidad en los pacientes con antecedente de vacunación con bacilo de Calmette–Guérin; a diferencia del PPD, no requiere que el paciente regrese para la lectura y no existe variabilidad en la lectura de la prueba. Los inconvenientes de las IGRA son el alto costo, la importancia de procesar correctamente la muestra (centrifugación temprana) y la alta tasa de resultados indeterminados. La intradermorreacción con tuberculina es barata y generalmente accesible. Ambas pruebas son poco confiables en el contexto de una inmunosupresión importante o enfermedad crónica avanzada. La sensibilidad para detectar TbL se puede mejorar si se aplican las pruebas en dos ocasiones o se utilizan en forma combinada.<sup>16–17</sup>

- En caso de que el tamizaje sea positivo es necesario descartar la Tb activa mediante la obtención seriada de muestras respiratorias (esputo, esputo inducido o lavado bronquioalveolar) para búsqueda de bacilos acidorresistentes al alcohol (tinción de Ziehl–Neelsen o tinción argéntica) y cultivos para micobacterias. También se pueden realizar pruebas de detección molecular de *Mycobacterium tuberculosis* (p. ej., GeneXpert MTb/Rif).
- Una vez descartada la Tb activa el paciente se considera candidato a tratamiento de TbL.
- En el contexto de TH con cirrosis descompensada es común iniciar el tratamiento de TbL con isoniazida en el periodo postrasplante temprano durante nueve meses.<sup>16,17</sup>
- En los pacientes que no tienen cirrosis descompensada es ideal iniciar el tratamiento de TbL antes del trasplante. El tratamiento de la TbL no debe retrasar el trasplante.<sup>16,17</sup>
- Existen esquemas acortados de tratamiento para TbL. Los pacientes que reciben estos esquemas suelen terminar el esquema de manera adecuada en mayor medida que los que reciben el esquema tradicional de isoniazida.<sup>18</sup> Debido a la disponibilidad de fármacos el esquema acortado más factible en México consiste en rifampicina durante cuatro meses.<sup>18</sup>
- Los esquemas acortados se deben administrar en el periodo pretrasplante. La interacción medicamentosa entre las rifamicinas y los inmunosupresores no permite que esta estrategia se utilice en el periodo postrasplante.<sup>18</sup>
- En los pacientes con diagnóstico de TbL en los que se estima que el trasplante sucederá en más de cuatro meses y no hay interacciones medicamentosas prohibitivas es aconsejable la administración del esquema de tratamiento corto.<sup>18</sup>

Una situación problemática es el caso del candidato a trasplante con Tb activa. No es necesario completar el esquema de tratamiento antes del trasplante. Ideal-

mente el paciente debe haber completado la fase intensiva y estar respondiendo al tratamiento (p. ej., resolución de síntomas y mejoría radiológica).<sup>16</sup> Estos casos deben ser evaluados de manera individual y deben involucrar a un proveedor de salud con experiencia en el manejo de Tb. En el periodo postrasplante la rifampicina suele ser sustituida por rifabutina para evitar interacciones farmacológicas.<sup>19,20</sup>

## **INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES EN EL CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO**

Se incluyen las infecciones por rinovirus, influenza, parainfluenza, metapneumovirus, virus sincicial respiratorio, coronavirus estacionales y SARS-CoV-2.

Estos agentes son la causa más común de infecciones respiratorias. La infección por parte de estos agentes se ha asociado a mortalidad en los pacientes con cirrosis avanzada.<sup>19</sup> En el paciente que fue sometido a un trasplante la mayoría de la información proviene de la literatura de trasplante pulmonar y trasplante de células hematopoyéticas, en los que estos agentes son una causa importante de mortalidad.<sup>20</sup> En los candidatos a TH vale la pena considerar lo siguiente:

- No se debe realizar tamizaje en los pacientes asintomáticos para infecciones respiratorias virales causadas por agentes que no sean SARS-CoV-2.
- Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos en muestras respiratorias son el estudio diagnóstico de elección en los pacientes con síntomas de enfermedad similar a la influenza.
- Solamente existe tratamiento efectivo contra el virus de la influenza y el SARS-CoV-2, y se debe administrar en los candidatos a TH.
- La decisión de posponer o no un trasplante implica una evaluación del riesgo-beneficio. Es prudente retrasar el trasplante hasta la resolución de los síntomas del cuadro respiratorio.<sup>20</sup>

Desde el punto de vista clínico, no es necesario realizar pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para demostrar la cura del proceso infeccioso y proceder al trasplante.

Actualmente la infección más problemática es el SARS-CoV-2. La constante evolución del virus dificulta la extrapolación de los datos obtenidos desde principios de la pandemia hasta la actualidad. La disponibilidad de vacunas y variantes del virus han vuelto relativamente frecuente encontrar donantes y receptores con reacción en cadena de la polimerasa positiva asintomáticos. Con las variantes actuales la cuestión del donante infectado ha sido esclarecida, no ha habido casos

de transmisión por trasplante extrapulmonar y se pueden utilizar los órganos extrapulmonares de donantes con reacción en cadena de la polimerasa positiva.<sup>21</sup> El problema actual es la conducta ante el candidato con una prueba de SARS-CoV-2 positiva. Las observaciones iniciales reportaron la asociación entre el COVID-19 y los desenlaces posquirúrgicos adversos durante varias semanas después del cuadro respiratorio,<sup>22</sup> en ausencia de vacunación, colapso de los sistemas de salud y disponibilidad de tratamiento. Actualmente existen reportes de candidatos asintomáticos con prueba positiva trasplantados con desenlaces favorables.<sup>23-26</sup> Con base en lo anterior se puede recomendar lo siguiente:

- Todo candidato a trasplante hepático debe estar vacunado contra el SARS-CoV-2, sin preferencia por ningún tipo particular de vacuna.
- En los pacientes con prueba positiva y síntomas respiratorios es prudente posponer el trasplante hasta la resolución del cuadro (aproximadamente 14 días).
- En los pacientes asintomáticos con prueba positiva es importante preguntar si han sido diagnosticados con COVID-19 en los últimos tres meses; en caso afirmativo se puede proceder al trasplante.
- En los pacientes asintomáticos adecuadamente vacunados, con prueba positiva y sin antecedente de diagnóstico de COVID-19 en los últimos tres meses la decisión deberá ser individualizada tomando en cuenta las consecuencias de posponer el trasplante. Si la enfermedad de base se considera mortal a corto plazo o la cancelación del trasplante resulta en el desperdicio de un órgano, se puede considerar realizar el trasplante sobre el tratamiento antiviral.

## **INFECCIONES FÚNGICAS EN EL CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO**

Las infecciones micóticas más frecuentes en los candidatos a TH son la candidiasis invasiva y la criptococosis.<sup>27-29</sup> La histoplasmosis es endémica en el centro y el sur de México, y la coccidioidomicosis en el noroeste del país. Todas estas infecciones se caracterizan por una alta mortalidad y la necesidad de tratamiento prolongado. Para los candidatos a trasplante hepático con estas infecciones se sugiere lo siguiente:

- En los pacientes con infección activa no controlada no es recomendable proceder con el trasplante.
- El posible realizar el trasplante en los pacientes con estas condiciones cuando la infección esté adecuadamente estratificada, bajo tratamiento y con da-

tos de una adecuada respuesta a la terapia. El tratamiento debe continuar en el periodo postrasplante; para las micosis endémicas se debe instituir la profilaxis secundaria.

## REFERENCIAS

1. **Ferrarese A, Zanetto A, Becchetti C et al.**: Management of bacterial infection in the liver transplant candidate. *World J Hepatol* 2018;10(2):222–230.
2. **Heldman M, Ngo S, Dorschner P et al.**: Pre- and post-transplant bacterial infections in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2019;21(5):e13152.
3. **Reddy K, O’Leary J, Kamath P et al.**: High risk of delisting or death in liver transplant candidates following infections: results from the North American Consortium for the Study of Liver Disease. *Liver Transpl* 2015;21(7):881–888.
4. **Bajaj J, O’Leary J, Reddy K et al.**: Survival in infection-related acute on chronic liver failure is defined by extra-hepatic organ failures. *Hepatology* 2014;60(1):250–256.
5. **Kim Y, Yoon J, Kim S et al.**: Impact of pretransplant infections on clinical course in liver transplant recipients. *Transpl Proc* 2018;50(4):1153–1156.
6. **Artru F, Louvet A, Ruiz I et al.**: Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: a multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 2017;67(4):708–715.
7. **Ziakas P, Pliakos E, Zervou F et al.**: MRSA and VRE colonization in solid organ transplantation: a meta-analysis of published studies. *Am J Transplant* 2014;14(8):1887–1894.
8. **Russel D, Flood A, Zaroda T et al.**: Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2008;8:1737–1743.
9. **Chiang D, Dingle T, Belga S et al.**: Association between gut colonization of vancomycin-resistant enterococci and liver transplant outcomes. *Transplant Infect Dis* 2022;24(3):e13821.
10. **Gianella M, Bartoletti M, Campoli C et al.**: The impact of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* colonization on infection risk after liver transplantation: a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(12):1525–1531.
11. **Taimur S, Pouch S, Zubizarreta N et al.**: Impact of pre-transplant carbapenem-resistant *Enterobacteriales* colonization and/or infection on solid organ transplant outcomes. *Clin Transpl* 2021;35(4):e14239.
12. **Pinheiro M, Oshiro I, Pierrotti L et al.**: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* acquired before liver transplantation. *Transplantation* 2017;101(4):811–820.
13. **Yahav D, Giske C, Gramatniece A et al.**: New  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev* 2020;34(1):e00115–e00120.
14. **Dhiman R, Saraswat V, Rajekar H et al.**: A guide to the management of tuberculosis in patients with chronic liver disease. *J Clin Exp Hepatol* 2012;2(3):260–270.
15. **Abad C, Razonable R**: *Mycobacterium tuberculosis* after solid organ transplantation: a review of more than 2 000 cases. *Clin Transpl* 2018;32(6):e13259.
16. **Bumbacea D, Arend S, Eyuboglu F et al.**: The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012;40(4):990–1013.
17. **Subramanian A, Theodoropoulos N**: *Mycobacterium tuberculosis* infections in solid organ transplantation: guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transpl* 2019;33(9):e13513.
18. **Huaman M, Sterling T et al.**: Treatment of latent tuberculosis infection—an update. *Clin*

*Chest Med* 2019;40(4):839–848.

19. **Bajpai V, Gupta E, Gauri L et al.:** Spectrum of respiratory viral infections in liver disease patients with cirrhosis admitted in critical care unit. *J Lab Physicians* 2019;11(4):356–360.
20. **Ison M, Hirsch H et al.:** Community-acquired respiratory viruses in transplant patients: diversity, impact, unmet clinical needs. *Clin Microbiol Rev* 2019;32(4):e00042–e00019.
21. **Booker S,** UNOS Research Department: *Lower respiratory SARS-CoV-2 testing for lung donors nine month post-implementation monitoring report.* OPTN ad hoc Disease Transmission 28 de marzo de 2022.
22. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative: Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anesthesia* 2019;76(6):748–758.
23. **Radisic M, Walther J, Werber G:** Kidney transplantation in a recipient with positive RT-PCT for SARS-CoV-2. *Int J Transpl Med* 2021;12(3):42–47.
24. **Manzia T, Gazia C, Lenci I et al.:** Liver transplantation performed in a SARS-CoV-2 positive hospitalized recipient using a SARS-CoV-2 infected donor. *Am J Transplant* 2021; 21(7):2600–2604.
25. **Yonathan L, Campioli V, Mousa O et al.:** Liver transplantation for acute liver failure in a SARS-CoV-2 PCR-positive patient. *Am J Transpl* 2021;21(8):2890–2894.
26. **Kute V, Meshram H, Fleetwood V et al.:** Solid organ transplantation in SARS-CoV-2 recovered transplant candidates: a comprehensive review of recent literature. *Curr Transplant Rep* 2022;9(2):95–107.
27. **Verma N, Singh S, Singh M et al.:** Global epidemiological burden of fungal infections in cirrhosis patients: a systematic review with meta-analysis. *Mycoses* 2022;65(3):266–284.
28. **Righi E:** Management of bacterial and fungal infections in end stage liver disease and liver transplantation: current opinions and future directions. *World J Gastroenterol* 2018;24(38): 4311–4329.
29. **Singh N, Sifri C, Silveira F et al.:** Cryptococcosis in patients with cirrhosis of the liver and posttransplant outcomes. *Transplantation* 2015;99(10):2132–2141.

---

## Trasplante hepático para tumores malignos

---

*Carlos Moctezuma Velázquez*

El trasplante hepático (TH) para el tratamiento de los tumores malignos representa una realidad. En EUA el hepatocarcinoma (HCC) constituye 10.9% de las afecciones de los pacientes que se enlistan para TH y 12.6% de los trasplantes que se realizan, con una sobrevida a cinco años de 77%, similar a las de las otras indicaciones de TH.<sup>1</sup> El TH ante tumores malignos llega a ser controversial, ya que se deben poner en la balanza tres distintos modelos para priorizar un trasplante:<sup>2</sup>

- **Urgencia.** Consiste en hacer el trasplante en el paciente más grave primero, y es el principio que subyace en la mayor parte de los sistemas de adjudicación de órganos, por ejemplo, mediante la puntuación del modelo de enfermedad hepática terminal (MELD). Los pacientes con HCC habitualmente tienen una función hepática preservada, por lo que un sistema basado en urgencia los desfavorece. El equivalente en los pacientes con HCC es el riesgo de progresión a criterios fuera del TH mientras están en lista de espera; sin embargo, cuando se prioriza demasiado a estos pacientes se corre el riesgo de trasplantar a pacientes con alto riesgo de recurrencia.
- **Utilidad.** Consiste en maximizar el beneficio obtenido con cada órgano, y es el punto en el que se centran los criterios de Milán y otros criterios para TH. Busca evitar los trasplantes fútiles en los cuales la sobrevida posterior al TH sea menor que la obtenida para otro paciente.
- **Beneficio neto.** Se calcula al restar la sobrevida obtenida con el trasplante en un paciente dado de la sobrevida que tendría sin trasplante, y se le da prioridad al que obtenga un mayor beneficio. Con base en este principio qui-

zá no sea adecuado trasplantar a un paciente con una función hepática preservada y con un tumor único y pequeño con respuesta completa a la ablación.

## HEPATOCARCINOMA

El TH es una de las formas de tratamiento curativo que se le puede ofrecer a los pacientes con HCC y es la única que además de tratar el HCC cura el problema de base, ya que 85% de los HCC ocurren en presencia de cirrosis hepática. Aunque las políticas que gobiernan el acceso a este recurso para los pacientes con HCC varían según el lugar, el principio general es que se tiene que elegir pacientes con una carga tumoral tal que no suponga un riesgo alto de recurrencia (p. ej., promoviendo mayor utilidad) y que la prioridad en estos casos no debe ser tal que disminuya el acceso y la sobrevida de los pacientes que se encuentran en lista de espera por disfunción hepática (p. ej., promoviendo la urgencia). Bajo las políticas actuales, la sobrevida de los pacientes sometidos a TH ortotópico por HCC es similar a la de las otras indicaciones de TH, con una tasa de recurrencia aceptable a 10 años de 13 a 20%.<sup>3</sup>

Dado que los pacientes con HCC suelen tener buena función hepática, con una puntuación de MELD baja, se requiere darles puntos de excepción para poder competir por un órgano; cada sistema/país determina cómo priorizar a los pacientes con HCC. En EUA se asigna el MELD promedio del área (p. ej., perímetros) donde se encuentra el paciente y se le restan tres puntos; no se dan puntos adicionales cada tres meses como se hacía antes.

Los criterios más aceptados y más conservadores para poder considerar a alguien con HCC candidato a TH son los llamados criterios de Milán, que consisten en la presencia de un tumor de máximo 5 cm o bien dos o tres tumores que no sean mayores de 3 cm.<sup>4</sup>

Habitualmente los tumores únicos menores de 2 cm no son prioritarios, y la mejor forma de tratamiento para ellos es la ablación. Para los tumores únicos mayores de 3 cm en pacientes sin hipertensión portal se podrían ofrecer tanto la resección como el trasplante hepático, aunque este último tiene un menor riesgo de recurrencia; sin embargo, dada la escasez de órganos, habitualmente las lesiones únicas se resecan siempre que es técnicamente posible hacerlo, y cuando esto no se puede se considera el trasplante.<sup>5</sup>

En algunos sistemas, cuando un paciente es sometido a resección y existen criterios de alto riesgo de recurrencia en el espécimen de patología (p. ej., invasión microvascular, satélites) el paciente es enlistado para TH, sin necesidad de esperar la recurrencia,<sup>6</sup> aunque es importante que al menos permanezcan seis meses en la lista sin puntos de excepción, ya que las recurrencias muy tempranas se asocian a un mal pronóstico después del TH.

Con el tiempo se han generado criterios más liberales respecto a los de Milán, con resultados similares. Estos criterios se utilizan de forma local en distintas partes del mundo, pero su aceptación no ha permeado a nivel mundial, en parte porque en algunos casos faltan estudios de validación. Algunos de esos criterios son:

- **Volumen tumoral total  $\leq 115 \text{ cm}^3$  y alfafetoproteína (AFP)  $\leq 400 \text{ ng/mL}$ .** Estos criterios han sido validados en cohortes prospectivas, mostrando sobrevida y tasas de recurrencia después del TH similares a las de los pacientes trasplantados según los criterios de Milán.<sup>7</sup> Sin embargo, la tasa de progresión mientras se espera el TH es más alta en este grupo de pacientes.
- **Modelo francés basado en AFP.** Se utiliza en Francia para designar los injertos, con la particularidad de que además del número de lesiones y el tamaño de la más grande toma en cuenta el nivel de AFP. Cuando se obtiene un puntaje mayor de 2 se considera que el paciente no es candidato a TH.<sup>8</sup>
- **Metroticket 2.0.** Es un modelo dinámico basado en el tamaño más grande de las lesiones, el número de lesiones y el logaritmo base 10 de la AFP; propone distintos puntos de corte de la AFP con base en la carga tumoral, arriba de los cuales no se sugeriría el TH, dado que la sobrevida a cinco años atribuida al HCC después del TH sería menor de 70%.<sup>9</sup>
- **Escala Nueva York/California.** Toma en cuenta la diferencia de AFP entre su valor más alto y el valor más cercano a la fecha del TH, además del número de tumores y el tamaño del tumor más grande. En fechas recientes este sistema fue validado externamente en una cohorte retrospectiva multicéntrica y resultó tener un mejor desempeño que los criterios de Milán, Metroticket 2.0 y el modelo francés basado en AFP.<sup>10</sup>
- **Puntuación HALT–HCC.** Es un modelo que toma en cuenta la carga tumoral, el MELD–Na y la AFP, y predice la mortalidad después del TH. En el estudio en el que se originó se observó que algunos pacientes dentro de los criterios de Milán tenían mal pronóstico, definido por la puntuación de HALT–HCC y que, por el contrario, los que estaban fuera de los criterios de Milán tenían buen pronóstico, pero esto requiere más validación.<sup>11</sup>

Otros criterios para considerar el TH en esta población, aunque aún no están universalmente establecidos y aceptados, son:<sup>12</sup>

- Respuesta a la terapia locorregional.
- Comportamiento durante el tiempo en la lista de espera.
- Comportamiento en el tomografía por emisión de positrones con 18–fluorodesoxiglucosa.
- Grado de diferenciación del tumor (requiere biopsia).
- Otros biomarcadores: AFP–L3, des–carboxiprotrombina, relación neutrófilo/linfocito.

## **Downstaging**

El *downstaging* consiste en la aplicación de distintas terapias, generalmente loco-regionales (p. ej., ablación, quimioembolización, radioembolización, radioterapia), en los pacientes que se encuentran fuera de los criterios de Milán, para intentar llevarlos dentro de estos criterios y trasplantarlos. Es una conducta aceptada por los distintos organismos internacionales que está apoyada por un estudio fase 2b/3, en el cual se aleatorizaron pacientes en los cuales se logró un *downstaging* exitoso para TH o para continuar con otras formas de tratamiento.<sup>13</sup> Es importante que los pacientes con *downstaging* exitoso tengan un periodo de estabilidad de al menos tres meses dentro de los criterios de Milán sin necesidad de terapia loco-regional. En EUA para que alguien pueda ser candidato a *downstaging* necesita estar fuera de los criterios de Milán, pero sin invasión vascular, sin metástasis a distancia y con los siguientes criterios:

1. Lesión única  $\leq 8$  cm.
2. Dos o tres lesiones que no midan más de 5 cm cada una y que la suma de sus diámetros máximos sea  $\leq 8$  cm.
3. Cuatro o cinco lesiones que no midan más de 3 cm cada una y que la suma de sus diámetros máximos sea  $\leq 8$  cm.<sup>14</sup>

La mayor parte de los protocolos consideran que la AFP mayor de 1 000 ng/mL es una contraindicación para el trasplante; en EUA se permite que en los pacientes con una AFP mayor que esta cifra se inicie el protocolo de *downstaging* y que se los considere para TH si la AFP final es menor de 500 ng/mL.<sup>15</sup>

## **Estrategias de puenteo para el trasplante hepático (*bridging*)**

En términos generales se considera que cuando un paciente estará en lista de espera más de seis meses se debe optar por ofrecerle terapia loco-regional como puente al TH, para reducir la posibilidad de progresión del tumor. La respuesta al tratamiento sirve para evaluar la biología del tumor, ya que, si hay progresión a pesar del tratamiento, probablemente el paciente sea un mal candidato para TH.

## **Manejo después del trasplante hepático**

No existe un protocolo único de vigilancia después del TH para detectar la recurrencia de forma temprana, pero la mayor parte de los centros incluyen un protocolo general para los pacientes trasplantados por HCC y un protocolo más inten-

sivo para los pacientes trasplantados con HCC y que tienen mayor riesgo de recurrencia (p. ej., fuera de los criterios de Milán, invasión microvascular, tumores poco diferenciados, presencia de satelitosis). La *International Liver Transplant Society* recomienda realizar una tomografía de tórax y abdomen  $\pm$  AFP durante los primeros tres años.<sup>16</sup>

Existen sistemas de puntuación, como el MORAL<sup>17</sup> y el RETREAT, que toman en cuenta las características clínicas y del explante para estimar el riesgo de recurrencia del HCC; en algunos sitios se utilizan para establecer la política de seguimiento que se llevará a cabo con el paciente. El RETREAT es el que ha sido más validado, y toma en cuenta el número de lesiones viables en el explante, el tamaño de la lesión viable más grande, la AFP en el momento del TH y la presencia de invasión microvascular. El riesgo de recurrencia a cinco años con base en el RETREAT de 0, 1, 2, 3, 4 y 5 o más puntos es de 3, 8, 11, 14, 29 y 75%, respectivamente.<sup>18</sup> En fechas recientes se describió el R3–AFP, que toma en cuenta los mismos parámetros además del grado nuclear y determina cuatro grupos de riesgo de recurrencia (muy bajo, bajo, alto, muy alto).<sup>19</sup>

En cuanto a la inmunosupresión, los estudios que han intentado que el uso de inhibidores mTOR disminuye el riesgo de recurrencia del HCC han sido negativos; a pesar de que en algunos subanálisis parece disminuir la recurrencia en los pacientes de alto riesgo, no se puede recomendar su uso de forma sistemática con el solo propósito de reducir la recurrencia.<sup>20</sup> Lo que sí se sabe es que cuanto mayores son las dosis de inmunosupresión, particularmente de inhibidores de la calcineurina, mayor es el riesgo de recurrencia, por lo que se debe intentar minimizar la inmunosupresión en todo momento, como en cualquier otro paciente.<sup>21</sup>

En general, el manejo de la recurrencia no debe ser distinto del del HCC en el hígado nativo, y si la recurrencia es sólo intrahepática, se debe intentar un tratamiento curativo. El sitio más frecuente de recurrencia es el extrahepático, seguido por una combinación del intrahepático y el extrahepático; lo menos frecuente es la recurrencia intrahepática aislada. En relación con las terapias sistémicas, las que cuentan con más evidencia son el sorafenib y el regorafenib; la inmunoterapia está formalmente contraindicada, debido al alto riesgo de rechazo y pérdida del injerto. La sobrevida de los pacientes después de la recurrencia suele ser mala, con medianas tan bajas como 10 meses.<sup>22</sup>

## TRASPLANTE PARA OTROS TUMORES MALIGNOS

### Carcinoma fibrolamelar

El TH se utiliza de forma excepcional en este tipo de hepatocarcinoma, debido a que las series existentes reportan una sobrevida menor de 50% a cinco años, con una muy alta tasa de recurrencia.<sup>23</sup>

## Colangiocarcinoma

El TH está aceptado como una forma de tratamiento viable en el colangiocarcinoma hiliar irresecable cuando es menor de 3 cm y luego de un protocolo de quimiorradioterapia neoadyuvante establecido por la Clínica Mayo, con una sobrevida a cinco años de 80%.<sup>24</sup>

El colangiocarcinoma intrahepático en la mayor parte de los centros constituye una contraindicación para el TH. Sin embargo, existen resultados muy prometedores, con una sobrevida a cinco años de 65% y una recurrencia de 18% en los casos de tumores intrahepáticos de 2 cm o menos que fueron sometidos a TH. También se ha reportado una sobrevida de 60 a 80% a cinco años en los pacientes con tumores irresecables bien seleccionados que respondieron a la quimioterapia neoadyuvante.<sup>25-27</sup> Actualmente existen ensayos clínicos que investigan el papel del TH en el colangiocarcinoma intrahepático, pero aún no se puede considerar un tratamiento estándar fuera del campo de la investigación.

## Metástasis de tumores neuroendocrinos

El TH es una opción viable en algunos casos bien seleccionados de tumores neuroendocrinos (TNE). El sitio más común de metástasis de los TNE es el hígado; en ocasiones es posible curar un TNE al resecar el primario y resecar los sitios de metástasis; sin embargo, en ocasiones la carga tumoral es tal que la resección no es viable. El grupo que más ha estudiado el TH en los TNE es el de Milán, y generalmente el candidato a TH debe cumplir con las siguientes características:

1. TNE de bajo grado (grados 1 o 2).
2. Tumor primario resecaado en una cirugía previa.
3. Afección metastásica de menos de 50% del hígado.
4. Enfermedad estable durante al menos seis meses antes del TH.

La recurrencia es variable y se presenta en 30 a 50% de los casos, pero la sobrevida suele ser buena después de la recurrencia, sobre todo si ocurre luego de dos años; la sobrevida a 5 y 10 años después de la recurrencia es de 76 y 45%, respectivamente.<sup>28</sup>

## Metástasis de cáncer colorrectal

En los años recientes se ha explorado el uso de TH para cáncer colorrectal con metástasis hepáticas; son particularmente relevantes los estudios SECA-I y

SECA-II. El SECA-I incluyó a 25 pacientes, y los criterios de inclusión consistían en metástasis únicamente en el hígado, resección de tumor primario, clase funcional preservada, tiempo de evolución de al menos un año entre el diagnóstico del cáncer y el ingreso en la lista de espera, y al menos seis semanas de tratamiento con quimioterapia. La sobrevida a uno, tres y cinco años en este grupo de pacientes fue de 95, 68, y 60%, respectivamente, a pesar de que hubo recurrencia en 19 pacientes. Más adelante se condujo el estudio SECA-II, que incluyó a 15 pacientes que requerían como criterios de inclusión adicionales una respuesta de al menos 10% a la quimioterapia por RECIST y una tomografía por emisión de positrones que excluyera metástasis en otros sitios; la sobrevida a uno, tres y cinco años fue de 100, 83 y 83%, respectivamente, y 53% tuvieron recurrencia.<sup>29</sup> Se necesita más evidencia para poder definir bien los criterios de los pacientes que pudieran ser candidatos a TH.

## Hemangioendotelioma epitelióide

En hemangioendotelioma epitelióide hepático irresecable también es una indicación aprobada para TH en muchos centros, ya que ofrece la mejor sobrevida para estos pacientes, en comparación con otras terapias. La enfermedad extrahepática no es una contraindicación absoluta para proceder al TH.<sup>30</sup>

## TRASPLANTE HEPÁTICO DE DONANTE VIVO

La utilización de donantes vivos resulta una estrategia óptima para disminuir el tiempo de espera de los pacientes con tumores malignos, reduciendo la posibilidad de progresión. Además, permite flexibilizar los criterios permitidos para llevar a cabo el trasplante, ya que no se compromete la disponibilidad de un órgano para otro paciente, bajo el principio del doble *equipoise*, que justifica el riesgo del donante, dado que se espera un resultado aceptable en el receptor. En un estudio reciente de EUA se comparó el desenlace de los pacientes con HCC sometidos a trasplante de donante cadavérico, en comparación con donante vivo, y se encontró una sobrevida similar de 75 vs. 77%, una sobrevida del injerto de 72 vs. 72% y una tasa de recurrencia a cinco años de 13 vs. 11%.<sup>31</sup>

## TRASPLANTE HEPÁTICO PARA TUMORES MALIGNOS EN MÉXICO

En México no existe una normativa, al menos de acceso público y transparente, que determine cómo es que se debe reglamentar el uso de injertos hepáticos para

tumores malignos, incluyendo el HCC. No existe información acerca de si se deben aportar puntos de excepción, en qué momento y cuántos, o si se deben seguir los criterios de Milán o algún otro sistema, o si está permitido el *downstaging*. Por lo anterior, se entiende que cada centro autorizado para TH establece sus propias reglas, lo cual se opone a los principios de urgencia, utilidad y beneficio neto expuestos al principio del capítulo, además de que dificulta la investigación. De forma similar, el Centro Nacional de Trasplantes no dispone de información acerca de la casuística de los TH efectuados por HCC a nivel nacional, lo cual dificulta la evaluación a nivel epidemiológico del impacto del HCC en el TH e imposibilita auditar las normas que cada centro utilice para el trasplante en el contexto de los tumores malignos.

## CONCLUSIÓN

El TH es una de las terapias con intención curativa que se puede ofrecer a los pacientes con HCC que reúnan ciertas características. Para determinar cuán flexible se pueda ser en los criterios de inclusión para trasplante se debe considerar forzosamente el número de injertos disponibles y la mortalidad en lista de espera. El donante vivo representa una alternativa viable frente a la escasez de órganos, así como en los pacientes con un aceptable riesgo de recurrencia pero que se encuentran fuera de los criterios de las políticas locales de TH para HCC. El TH es también una alternativa para el colangiocarcinoma hiliar en los centros con experiencia, algunos casos de hepatocarcinoma fibrolamelar, el hemangioendotelio- ma epitelioides y la metástasis de los TNE. Se necesita más evidencia para definir a los pacientes que pueden ser candidatos a TH para colangiocarcinoma intrahepático y cáncer colorrectal con metástasis al hígado.

## REFERENCIAS

1. **Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM et al.**: OPTN/SRTR 2020 annual data report: liver. *Am J Transplant* 2022;22(Suppl 2):204–309.
2. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182–236.
3. **Tabrizian P, Holzner M, Mehta N, Halazun K, Agopian V et al.**: Ten-year outcomes of liver transplant and downstaging for hepatocellular carcinoma. *JAMA Surg* 2022;157(9): 779–788.
4. **Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A et al.**: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693–699.
5. **Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer FJ, Burrel M et al.**: BCLC strategy for prognosis

- prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol* 2022;76(3):681–693.
6. **Ferrer FJ, Forner A, Liccioni A, Miquel R, Molina V et al.**: Prospective validation of *ab initio* liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology* 2016;63(3):839–849.
  7. **Toso C, Meeberg G, Hernández AR, Dufour JF, Marotta P et al.**: Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: a prospective validation. *Hepatology* 2015;62(1):158–165.
  8. **Duvoux C, Roudot TF, Decaens T, Pessione F, Badran H et al.**: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143(4):986–994.
  9. **Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, de Carlis L et al.**: Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154(1):128–139.
  10. **Halazun KJ, Rosenblatt RE, Mehta N, Lai Q, Hajifathalian K et al.**: Dynamic  $\alpha$ -fetoprotein response and outcomes after liver transplant for hepatocellular carcinoma. *JAMA Surg* 2021;156(6):559–567.
  11. **Sasaki K, Firl DJ, Hashimoto K, Fujiki M, Diago Uso T et al.**: Development and validation of the HALT–HCC score to predict mortality in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(8):595–603.
  12. **Kwong A, Mehta N**: Expanding the limits of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: is there a limit? *Clin Liver Dis* 2021;25(1):19–33.
  13. **Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M, Miceli R et al.**: Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomized, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(7):947–956.
  14. Organ Procurement and Transplantation Network: *Policies*.
  15. **Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, Hirose R, Yao FY**: Alpha-fetoprotein decrease from  $> 1\ 000$  to  $< 500$  ng/mL in patients with hepatocellular carcinoma leads to improved post-transplant outcomes. *Hepatology* 2019;69(3):1193–1205.
  16. **Berenguer M, Burra P, Ghobrial M, Hibi T, Metselaar H et al.**: Posttransplant management of recipients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* 2020;104(6):1143–1149.
  17. **Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM, Samstein B, Griesemer AD et al.**: Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a new MORAL to the story. *Ann Surg* 2017;265(3):557–64.
  18. **Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL et al.**: Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol* 2017;3(4):493–500.
  19. **Costentin C, Piñero F, Degroote H, Notarpaolo A, Boin IF et al.**: R3–AFP score is a new composite tool to refine prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *JHEP Rep* 2022;4(5):100445.
  20. **Schnitzbauer AA, Filmann N, Adam R, Bachellier P, Bechstein WO et al.**: mTOR inhibition is most beneficial after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with active tumors. *Ann Surg* 2020;272(5):855–862.
  21. **Vivarelli M, Cucchetti A, la Barba G, Ravaoli M, del Gaudio M et al.**: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors

- for tumor recurrence. *Ann Surg* 2008;248(5):857–862.
22. **Rajendran L, Ivanics T, Claasen MP, Muaddi H, Sapisochin G:** The management of post–transplantation recurrence of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2022;28(1): 1–16.
  23. **Atienza LG, Berger J, Mei X, Shah MB *et al.*:** Liver transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J Surg Oncol* 2017;115(3):319–323.
  24. **Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR *et al.*:** Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005;242(3):451–458.
  25. **Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia BL, Marti J, Mehta N *et al.*:** Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: international retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 2016;64(4):1178–1188.
  26. **Lunsford KE, Javle M, Heyne K, Shroff RT, Abdel Wahab R *et al.*:** Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case–series. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(5):337–348.
  27. **McMillan RR, Javle M, Kodali S, Saharia A, Mobley C *et al.*:** Survival following liver transplantation for locally advanced, unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2022;22(3):823–832.
  28. **Sposito C, Rossi RE, Monteleone M, Coppa J, Bongini M *et al.*:** Postrecurrence survival after liver transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors. *Transplantation* 2021;105(12):2579–2586.
  29. **Ahmed FA, Kwon YK, Zielsdorf S, Cooper JT, Aziz H:** Liver transplantation as a curative approach for patients with nonresectable colorectal liver metastases. *Exp Clin Transplant* 2022;20(2):113–1121.
  30. **Kaltenmeier C, Stacchiotti S, Gronchi A, Sapisochin G, Liu H *et al.*:** Treatment modalities and long–term outcomes of hepatic hemangioendothelioma in the United States. *HPB (Oxford)* 2022.
  31. **Silverstein J, Yao FY, Grab JD, Braun HJ, Roberts J *et al.*:** National experience with living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2022;28(7): 1144–1157.

---

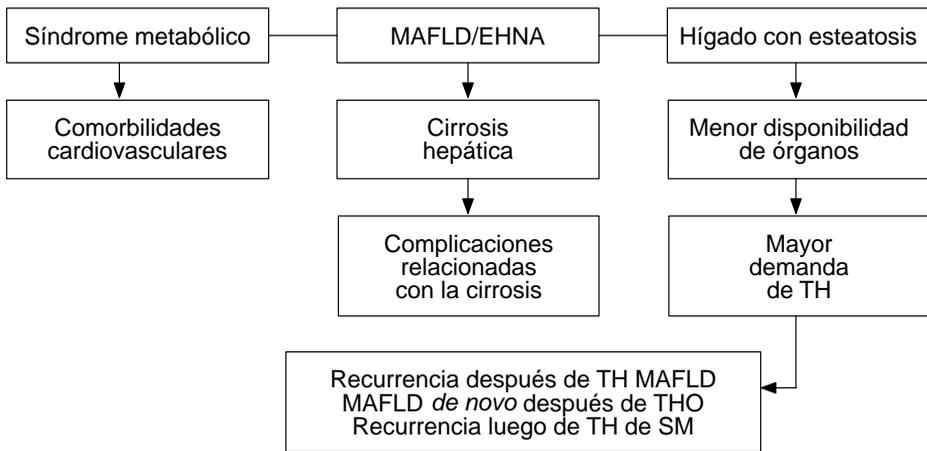
# Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica y su impacto en la lista de espera de trasplante hepático

---

Graciela Elia Castro Narro, Victoria Jaqueline Ornelas Arroyo,  
Juanita Pérez Escobar

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD: *metabolic associated fatty liver disease*) implica un espectro de alteraciones estructurales hepáticas que incluye una variedad de trastornos hepáticos, esteatosis simple, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis y carcinoma hepatocelular, así como sus complicaciones. Hoy en día se está convirtiendo rápidamente en la causa más común de enfermedad hepática crónica en todo el mundo.<sup>2</sup> En 2005 se estimó que la prevalencia mundial de MAFLD era de 15%, con aumento a 25% en 2013, lo que indica un crecimiento progresivo.<sup>3</sup> Se han realizado estimaciones para 2030 en las que se espera que la MAFLD y la esteatohepatitis no alcohólica aumenten a 21 y 63%, respectivamente.<sup>4</sup> La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son dos enfermedades consideradas graves problemas de salud pública a nivel mundial por su alta prevalencia en diferentes edades, pudiendo presentarse en un mismo paciente hasta en 51 a 60% y hasta en 76% de las personas con MAFLD.<sup>5</sup> El grupo etario más afectado es el de 45 a 62 años; sin embargo, también es una enfermedad del paciente más anciano, con más de 40% de los mayores de 60 años afectados.<sup>6</sup> Últimamente se ha producido un rápido y progresivo crecimiento de los componentes del síndrome metabólico, por lo que la cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica y el hepatocarcinoma se posicionan en los primeros lugares como indicación de trasplante hepático (TH). Las alteraciones metabólicas prevalentes determinan que habrá más hígados de donantes con esteatosis y menos órganos de alta calidad disponibles para TH de donante vivo<sup>7,8</sup> (figura 12-1).



**Figura 12–1.** Síndrome metabólico, enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD) y trasplante hepático: un gran reto. EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; TH: trasplante hepático; THO: trasplante hepático ortotópico; SM: síndrome metabólico.

## TENDENCIAS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA Y ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Los estudios han demostrado un aumento alarmante de cirrosis relacionada con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) como indicación de TH, en comparación con otras etiologías, como la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y el alcoholismo.<sup>9</sup> Se demostraron cambios drásticos en las causas de la enfermedad hepática crónica asociados a cambios significativos en la frecuencia de VHC, EHNA y enfermedad hepática alcohólica como indicación para TH en EUA, según un análisis detallado de tres bases de datos (*National Health and Nutrition Examination Survey, Health Core y United Network of Organ Sharing*).<sup>1</sup> Un estudio reportó que la proporción de pacientes en lista de espera o sometidos a tratamiento por infección crónica por VHC disminuye de manera constante.<sup>10</sup> La mayoría de los pacientes infectados por VHC son diagnosticados precozmente mediante campañas de detección; son tratados con prontitud debido a la accesibilidad de los antivirales de acción directa a través de los programas de salud pública o seguridad social, por lo que están sanando y hay una progresión menor hacia cirrosis y enfermedad hepática en etapa terminal. Como consecuencia directa, los porcentajes de pacientes en lista de espera o que reciben TH por EHNA están aumentando, con un bien descrito aumento de la prevalencia de obesidad.

Cholankeril y col.<sup>11</sup> reportaron un aumento de 162% del TH secundario a EHNA entre 2003 y 2014; la TH por hepatopatía alcohólica y por VHC sólo aumentó 54 y 33%, respectivamente, lo que muestra un cambio significativo en las principales indicaciones para el trasplante hepático, utilizando datos de la base de *United Network for Organ Sharing* y la *Organ Procurement and Transplantation Network* (antes conocida como UNOS/OPTN).<sup>11</sup>

Se realizaron proyecciones sobre la población de 2016 a 2030 para estimar la prevalencia de obesidad, las alteraciones metabólicas y las complicaciones relacionadas con la EHNA en los pacientes en lista de espera para trasplante. Este estudio sugiere que la EHNA y la disfunción metabólica en lista de espera aumentan 55.4% durante este periodo, según datos del *United States Census Bureau*.<sup>12</sup>

Se puede afirmar que MAFLD se convertirá en el primer indicio de TH debido al aumento de MAFLD a nivel mundial por factores como el sedentarismo, una dieta alta en grasas y carbohidratos, y malos estilos de vida, lo que determina que paralelamente también aumente la prevalencia de síndrome metabólico, DM2 y obesidad. Otro factor es la ausencia de una herramienta de diagnóstico no invasiva válida que permita el reconocimiento temprano de los cambios que conducen al diagnóstico de MAFLD antes de la etapa de cirrosis, así como la falta de terapias que puedan prevenir eficazmente la progresión de la enfermedad. Actualmente hay varios ensayos que estudian diferentes tratamientos, algunos con resultados prometedores; asimismo, se cuenta con la nueva era de los antivirales de acción directa y las altas tasas de respuesta viral sostenidas en los pacientes con infección por el VHC, por lo que —como se mencionó— esta indicación está disminuyendo con rapidez.<sup>13</sup>

## **DESENLACES EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO**

A nivel mundial los pacientes con MAFLD en lista de espera de TH tienen un mayor índice de masa corporal (IMC), alta prevalencia de DM2, comorbilidades metabólicas y menor filtrado glomerular, además de mayor edad. Algunos estudios han informado un aumento de abandono de la lista de espera debido a complicaciones por desvinculación, mortalidad y un tiempo más largo en la lista de espera para los pacientes con MAFLD.

Un estudio informó tasas de trasplante significativamente más bajas 90 días después de la inclusión en la lista de espera de TH y una supervivencia en la lista de espera de un año más corta para los pacientes con EHNA que aquellos con VHC, alcohol o enfermedad por otras causas.<sup>1,14</sup>

**Cuadro 12–1. Factores clínicos que requieren atención clínica en los pacientes con enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica**

Modificación del estilo de vida	Comorbilidades
Pérdida de peso	Obesidad
Control nutricional	Diabetes mellitus tipo 2
Ejercicio	Dislipidemia
	Hipertensión
	Evaluación para cirugía bariátrica en pacientes seleccionados

La proporción de pacientes con obesidad sometidos a TH aumentó significativamente en la última década, con un incremento de 28 a 35.5%; 3.6% de los pacientes tenían un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>.<sup>15</sup> Los pacientes con obesidad mórbida requieren más recursos de acondicionamiento no sólo por sus alteraciones físicas sino también por su estado funcional, el mayor riesgo de fragilidad y la obesidad sarcopénica. Todo lo anterior requiere hospitalización y manejo intensivo específico antes del trasplante (cuadro 12–1). En el momento de ser inscritos estos pacientes tienen una puntuación en el modelo para enfermedad hepática terminal (MELD: *model for end-stage liver disease*) menor de 15 puntos; es menos probable que reciban puntos de excepción MELD, por lo que parecen tener un periodo de lista de espera más largo, debido también a una tasa más lenta de progresión de la enfermedad hepática (tasa de progresión anual de 1.3 vs. 3.2 puntos del MELD en pacientes con MAFLD vs. pacientes con VHC).<sup>13</sup>

Los pacientes con MAFLD tienen más probabilidad de ser eliminados de la lista de espera y no recibir un TH, debido a las comorbilidades asociadas, que a menudo se descompensan. Los pacientes con VHC y alcoholismo son eliminados de la lista de espera principalmente por razones psicológicas (mala adherencia al tratamiento, trastornos de personalidad, adicciones) y falta de apoyo social; los pacientes con MAFLD son eliminados debido a su edad avanzada, bajo puntaje MELD, mayor riesgo cardiovascular y la presencia de insuficiencia renal.<sup>15</sup>

## **COMPLICACIONES METABÓLICAS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA QUE SE ENCUENTRAN EN LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO**

### **Diabetes mellitus tipo 2**

Los pacientes con DM2 antes del TH tienen un mayor riesgo de infecciones después del TH, complicaciones cardiovasculares y estancias hospitalarias más pro-

longadas, además de que presentan una supervivencia global y del injerto a largo plazo reducida.<sup>16</sup> Dos mecanismos distintos parecen ser responsables del desarrollo de DM en los pacientes con enfermedad hepática crónica. El primero está relacionado con la alteración de la secreción o la sensibilidad a la insulina, debido a un agente etiológico específico, como el VHC, el alcohol o la EHNA. Esta condición se puede desarrollar incluso antes del desarrollo de la cirrosis, especialmente en los pacientes que presentan factores de riesgo bien conocidos para la DM2. La segunda, la denominada DM2 hepatógena, está estrictamente relacionada con la disfunción de las células beta del páncreas, que es proporcional a la gravedad de la enfermedad hepática y a la pérdida de la función hepática.<sup>17</sup>

## **Obesidad**

La obesidad y el sobrepeso son prácticamente constantes en los pacientes con MAFLD. Casi 95% de los pacientes con obesidad mórbida ( $\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$ ) presentan MAFLD, y los pacientes obesos con MAFLD a menudo se ven afectados por sarcopenia y mioesteatosis, que pueden afectar negativamente la mortalidad en la lista de espera y los resultados después del TH; en los pacientes con enfermedad hepática crónica se ha descrito una asociación lineal entre el IMC elevado y las tasas elevadas de descompensación clínica, independientemente de la etiología de la enfermedad hepática.<sup>18</sup> La obesidad representa un reto relevante en el ámbito del TH, ya que puede dificultar técnicamente el procedimiento, con tasas potencialmente altas de complicaciones.

## **Enfermedad cardiovascular**

Los pacientes con MAFLD tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares que aquellos sin MAFLD (razón de momios 1.64; intervalo de confianza [IC] 95% de 1.26 a 2.13), y el riesgo se duplica cuando se consideran la MAFLD o la EHNA más graves (razón de momios 2.58; IC 95% de 1.78 a 3.75). En los pacientes con enfermedad hepática terminal la vasodilatación periférica grave puede enmascarar la disfunción miocárdica —la llamada miocardiopatía cirrótica—, lo que dificulta la estratificación del riesgo cardiovascular antes del TH. Esta población no sólo presenta alteraciones morfológicas o cinéticas cardiacas, sino que también es frecuente la prolongación del intervalo QTc, lo que aumenta el riesgo de arritmia ventricular en presencia de DM2.<sup>19</sup>

También es necesario considerar la apnea obstructiva del sueño y las complicaciones cardiopulmonares relacionadas con ella, ya que pueden aumentar el riesgo quirúrgico durante el TH.

## Neoplasias malignas

La MAFLD también se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar tumores gastrointestinales (estómago: razón de tasas de incidencia 2.3, IC 95% de 1.3 a 4.1; colon: razón de tasas de incidencia 1.8, IC 95% de 1.1 a 2.8) y cáncer de útero (razón de tasas de incidencia 2.3, IC 95% de 1.4 a 4.1), como se demostró en un estudio longitudinal reciente en una gran cohorte de pacientes con hígado graso no alcohólico.<sup>20</sup> Curiosamente, cuando no hay MAFLD la obesidad y el cáncer están menos asociados, lo que sugiere que la MAFLD podría aumentar el efecto cancerígeno de la obesidad. Aunque estos datos por sí solos no permiten realizar recomendaciones sistemáticas, destacan la importancia de una evaluación completa y exhaustiva de los pacientes con MAFLD/EHNA, especialmente si son candidatos potenciales para TH.

## ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA EN EL GRUPO DE DONANTES

Con una escasez generalizada de órganos, existe un ímpetu para usar “donantes con criterios extendidos”,<sup>1,21,22</sup> incluidos los donantes con esteatosis, para mejorar el grupo y disminuir los tiempos de espera y la mortalidad de las listas de trasplantes. Sin embargo, el uso de hígados con esteatosis se ha asociado a un mayor riesgo de fracaso del injerto y deterioro de la función del injerto. Generalmente los injertos con más de 60% de grasa no se trasplantan y los que tienen entre 30 y 60% de grasa se asocian a malos resultados (disminución de la disfunción del injerto, supervivencia del injerto y supervivencia del paciente). El patrón de grasa también influye, ya que el hígado con grasa macrovascular es más intolerante a la lesión isquémica que el que tiene grasa microvesicular.<sup>23</sup>

Debe ser un objetivo constante reducir la esteatosis en el grupo de donantes vivos con el uso de preacondicionamiento metabólico del aloinjerto *in situ* en el donante o durante la perfusión.<sup>1</sup> Un pequeño estudio evaluó el impacto de una pérdida de peso significativa en la mejora de la deposición de grasa en el hígado en un grupo de posibles donantes vivos de hígado. Dieciséis donantes hepáticos con menos de 30% de esteatosis y sin hepatopatía alcohólica y fibrosis en la biopsia hepática iniciaron un estricto programa de alimentación en conjunto con un plan de actividad física<sup>24</sup> (se les permitió ingerir sólo 1 200 kcal/día de dieta y ejercicio durante al menos 60 min/día). Ninguno de los donantes tenía síndrome metabólico. Quince pacientes perdieron peso con éxito y 14 de los donantes se sometieron al procedimiento después de una biopsia de hígado favorable. La segunda biopsia hepática se realizó a los 28 días; hubo una disminución de la estea-

tosis, excepto en un paciente, así como la normalización de la biopsia hepática en siete pacientes. Todos los donantes y sus receptores tuvieron un posoperatorio sin incidentes.<sup>24</sup>

## REFERENCIAS

1. **Bzowej NH:** Nonalcoholic steatohepatitis: the new frontier for liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23(2):169–174.
2. **Younossi Z, Anstee QM, Marietti M et al.:** Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11–20.
3. **Gill MG, Majumdar A:** Metabolic associated fatty liver disease: addressing a new era in liver transplantation. *World J Hepatol* 2020;12(12):1168–1181.
4. **Estes C, Razavi H, Loomba R et al.:** Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123–133.
5. **Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L et al.:** Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73–84.
6. **Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL:** Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009;55:607–613.
7. **Milosevic I, Filipic Kanizaj T et al.:** Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation—where do we stand? *World J Gastroenterol* 2018;24(14):1491–1506.
8. **Younossi Z:** Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2018;24:166–170.
9. **Liu A, Galoosian A, Kaswala D et al.:** Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, liver transplantation trends and outcomes, and risk of recurrent disease in the graft. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6(4):420–424.
10. **Goldberg D, Ditah I et al.:** Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, non-alcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology* 2017;152(5):1090–1099.
11. **Cholankeril G, Wong RJ, Hu M, Perumpail RB, Yoo ER et al.:** Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the US: temporal trends and outcomes. *Dig Dis Sci* 2017;62:2915–2922.
12. **Parikh ND, Marrero WJ, Wang J et al.:** Projected increase in obesity and nonalcoholic steatohepatitis-related liver transplantation waitlist additions in the United States. *Hepatology* 2017.
13. **Pais R, Barritt AS IV, Calmus Y et al.:** NAFLD and liver transplantation: current burden and expected challenges. *J Hepatol* 2016;65(6):1245–1257.
14. **Patel YA, Berg CL, Moylan CA:** Nonalcoholic fatty liver disease: key considerations before and after liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2016;61:1406–1416.
15. **O’Leary JG, Landaverde C, Jennings L et al.:** Patients with NASH and cryptogenic cirrhosis are less likely than those with hepatitis C to receive liver transplants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:700–704.
16. **John PR, Thuluvath PJ:** Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2002;8(8):708–713.
17. **Orsi E, Grancini V, Menini S, Aghemo A, Pugliese G:** Hepatogenous diabetes: is it time

to separate it from type 2 diabetes? *Liver Int* 2017;37(7):950–962.

18. **Sundaram V, Kaung A, Rajaram A, Lu SC, Tran TT *et al.***: Obesity is independently associated with infection in hospitalized patients with end-stage liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(11–12):1271–1280.
19. **Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C**: Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016;65(3): 589–600.
20. **Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ *et al.***: The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity—a longitudinal cohort study. *J Hepatol* 2019;71(6):1229–1236.
21. **McCormack L, Dutkowski P, El Badry AM, Clavien PA**: Liver transplantation using fatty livers: always feasible? *J Hepatol* 2011;54:1055–1062.
22. **Durand F, Renz JF, Alkofer B *et al.***: Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1694–1707.
23. **Spitzer AL, Lao OB, Dick AA *et al.***: The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl* 2010;16:874–884.
24. **Choudhary NS, Saraf N, Saigal S *et al.***: Rapid reversal of liver steatosis with life style modification in highly motivated liver donors. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:123–126.

---

## ¿Cuándo sacar a un paciente de la lista de espera de trasplante?

---

*Nayelli Cointa Flores García*

### GENERALIDADES

Las indicaciones para incluir a una persona en la lista de espera para trasplante hepático (TH) en general son conocidas y bien aceptadas; sin embargo, una vez que un paciente se encuentra enlistado no existen criterios uniformes para determinar cuándo debe ser removido de dicha lista de espera en relación con la aparición de cambios significativos en su estado clínico.

Estos cambios pueden implicar mejoría importante que disminuye o evita la necesidad del trasplante, sea de forma temporal o definitiva, o con mayor frecuencia puede ocurrir que el paciente tenga mayor gravedad y se deba plantear si está demasiado enfermo como para obtener un beneficio adecuado del trasplante, lo que lleva a preguntas como ¿cuál es la mortalidad perioperatoria aceptable para un trasplante de hígado? o bien ¿cuál es la supervivencia aceptable a largo plazo después del trasplante?

Desde luego, en el área de trasplante las decisiones se deben poner en contexto, buscando no sólo el máximo beneficio para el paciente, sino también para la sociedad.<sup>1</sup>

Es fundamental tratar de lograr un sistema que minimice la mortalidad en la lista de espera mientras se busca evitar la futilidad del trasplante. Aunque la incorporación de la puntuación del modelo de enfermedad hepática terminal (MELD, por sus siglas en inglés) en la asignación de los injertos hepáticos ha permitido disminuir la mortalidad en la lista de espera, aún se debe lograr la sistematización en la evitación de la futilidad.<sup>2</sup>

## FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA

Todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica (ACLF, por sus siglas en inglés) deben ser evaluados para trasplante hepático en ausencia de contraindicaciones; no obstante, el trasplante en este contexto es complejo, debido a la escasez de donantes y también a la frecuencia con la que estos pacientes se encuentran demasiado graves para ser trasplantados.<sup>3</sup>

Cuando se evalúa el pronóstico en los pacientes con ACLF es importante considerar que se trata de un síndrome dinámico que puede mejorar o empeorar durante la hospitalización.

Se ha observado que la mayoría de los pacientes alcanzan su grado final de ACLF dentro de la primera semana, por lo que se recomienda que la evaluación se haga el tercero y el séptimo días después del diagnóstico, ya que esto permite predecir la mortalidad a 28 y 90 días con mayor precisión que el grado de ACLF en el momento del diagnóstico.<sup>3</sup>

En general se considera que el trasplante se debería evitar en los pacientes con falla circulatoria o respiratoria graves y con sepsis en curso.<sup>4</sup>

Los factores que se asocian de forma independiente a una pobre supervivencia después del TH son la necesidad de terapia renal de reemplazo en el momento del trasplante (cociente de riesgo [HR] 2.74; intervalo de confianza [IC] 95% de 1.37 a 5.51;  $p = 0.0046$ ), los niveles de lactato  $> 4$  mmol/L (HR 3.14; IC 95% de 1.37 a 7.19;  $p = 0.0069$ ), la edad mayor del receptor, el uso de órganos marginales y las infecciones con microorganismos multirresistentes a los fármacos (HR 3.67; IC 95% de 1.63 a 8.28;  $p = 0.0017$ ) mientras el paciente está en lista de espera.<sup>5</sup>

Se ha observado que los pacientes con trasplante después de siete días en la lista de espera pero que mejoraron de ACLF grado 3 a ACLF grado 0 a 2 en el momento del trasplante tienen una mayor supervivencia que los candidatos trasplantados dentro de siete días pero que permanecieron con ACLF grado 3 desde que fueron enlistados hasta que recibieron el trasplante (88 vs. 83%;  $P < 0.001$ ).<sup>6</sup>

Se puede concluir que una relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno  $\leq 150$  mmHg, el uso de norepinefrina en dosis  $\geq 1$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  por minuto y los niveles de lactato  $\geq 9$  mmol/L se consideran contraindicaciones para realizar un TH. Una tendencia a la mejoría o estabilidad clínica se consideran esenciales para proceder con el trasplante.<sup>7</sup>

## CARCINOMA HEPATOCELULAR

La demanda de donantes para personas con carcinoma hepatocelular (CHC) se ha incrementado en los últimos años, pero es importante maximizar el beneficio

de la supervivencia del TH. La priorización de los pacientes con CHC para TH basada en el riesgo de ser sacados de la lista por incremento de la carga tumoral o elevación de la alfafetoproteína es un aspecto que se considera relevante; no obstante, puede conducir a una menor supervivencia postrasplante.<sup>8</sup>

Se han propuesto diversos sistemas para darle prioridad adicional a este grupo de pacientes, aunque existe la preocupación de seleccionar a aquellos con una biología tumoral más agresiva que conlleva un mayor riesgo de recurrencia después del trasplante.<sup>8</sup>

De acuerdo con la conferencia del Consenso internacional acerca del TH en el CHC, este procedimiento se debe reservar para los pacientes que tienen una supervivencia a cinco años comparable con la de los pacientes sin CHC (70%).<sup>9</sup>

Quienes se encuentran en la lista y salen de los criterios de Milán (o los criterios que se utilicen en cada centro) también deben ser removidos de la lista, aunque existe la posibilidad de realizar *downstaging* de forma que puedan ser considerados nuevamente.

La diseminación tumoral extrahepática no se resuelve mediante el tratamiento locorregional ni con TH, por lo que representa una contraindicación clara para el trasplante, de modo que, si esto ocurre mientras el paciente se encuentra en la lista de espera, debe salir de ella.

La invasión tumoral macrovascular portal o de las venas hepáticas también implica una contraindicación para el TH, ya que es el factor de riesgo independiente más importante para la recurrencia de CHC luego del trasplante y, por lo tanto, la disminución considerable de la supervivencia, por lo que las personas que desarrollan esta invasión también deben salir de la lista.<sup>10</sup>

## DESNUTRICIÓN Y SARCOPENIA

Varios estudios han mostrado que la sarcopenia puede estar asociada a una mayor posibilidad de que los pacientes con cirrosis salgan de la lista de espera, tengan más días de estancia hospitalaria luego del TH y muestren una mayor tasa de decesos postrasplante.<sup>11</sup>

Este aspecto es tan relevante que se han realizado algunos intentos de integrar la sarcopenia en el MELD.

Se puede considerar sacar de la lista a un paciente con fragilidad grave en espera de TH; en general esta afección no se toma en cuenta de manera aislada, sino que se considera en conjunto con la gravedad del paciente. En las personas con sarcopenia y MELD–Na de 35 a 40 el TH podría considerarse fútil.<sup>11</sup>

Es importante subrayar que la exclusión de la lista de estos pacientes se debe minimizar a través de la prehabilitación para mejorar la desnutrición.

## DISMINUCIÓN DE LA GRAVEDAD

Desde el punto de vista de la supervivencia, un candidato a TH se considera “no tan grave” como para recibir un trasplante si su expectativa de vida es mayor en ausencia de dicho trasplante. El riesgo de mortalidad ajustado es significativamente mayor en los pacientes que tienen un trasplante que en aquellos que esperan en la lista cuando la puntuación de MELD es  $< 15$  puntos.

Desde luego, la definición de “no tan grave” no incorpora determinaciones de calidad de vida del paciente, y también es importante considerar que no debe haber indicaciones de excepción, como síndrome hepatopulmonar, pero ciertamente si el paciente va mejorando y se mantiene con una puntuación de MELD por debajo de 15, puede salir de la lista de espera.<sup>12</sup>

## CONCLUSIONES

No existe un consenso absoluto en cuanto a todos los contextos en los cuales los pacientes candidatos a trasplante deben ser removidos de la lista de espera; por ejemplo, en caso de deterioro o gravedad significativa el reto de determinar quién está “demasiado enfermo” para recibir un trasplante sigue siendo un aspecto complejo.

## REFERENCIAS

1. **Charpentier KP, Mavanur A:** Removing patients from the liver transplant wait list: a survey of US liver transplant programs. *Liver Transpl* 2008;14(3):303–307.
2. **Lai JC:** A framework to determine when liver transplantation is futile. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2016;8(6):137–139.
3. **Hernández R, Solà E, Moreau R, Ginès P:** Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66(3):541–553.
4. **Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P et al.:** Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041.
5. **Belli LS, Duvoux C, Artzner T et al., ELITA/EF–CLIF Working Group:** Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: results of the ELITA/EF–CLIF collaborative study (ECLIS). *J Hepatol* 2021;75(3):610–622.
6. **Trebicka J, Sundaram V, Moreau R, Jalan R, Arroyo V et al.:** Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure: science or fiction? *Liver Transpl* 2020;26(7):906–915.
7. **Weiss E, Saner F, Asrani SK, Biancospino G, Blasi A et al.:** When is a critically ill cirrhotic patient too sick to transplant? Development of consensus criteria by a multidisciplinary panel of 35 international experts. *Transplantation* 2021;105(3):561–568.
8. **Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, Yao FY:** A novel waitlist dropout score for hepatocellular

carcinoma—identifying a threshold that predicts worse post–transplant survival. *J Hepatol* 2021;74(4):829–837.

9. **Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B *et al.***, OLT for HCC Consensus Group: Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:11–22.
10. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182–236.
11. **Lai Q, Magistri P, Lionetti R, Avolio AW, Lenci I *et al.***, Sarco–Model Study Group: Sarco–Model: a score to predict the dropout risk in the perspective of organ allocation in patients awaiting liver transplantation. *Liver Int* 2021;41(7):1629–1640.
12. **Merion RM:** When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant? *Liver Transpl* 2004;10(10 Suppl 2):S69–S73.



---

## Cuidados paliativos en el candidato a trasplante hepático: guía para el gastroenterólogo

---

*Hilda Gutiérrez Velázquez, Ignacio Chávez,  
Liz Toapanta Yanchapaxi*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática avanzada es la evolución de distintas entidades (de origen autoinmunitario, viral, metabólico o alcohólico) que presentan una alteración crónica, difusa e irreversible. La prevalencia aumenta por el mayor número de pacientes, el aumento de la edad y la frecuencia de obesidad ante la escasa posibilidad de trasplante. Los pacientes con cirrosis desarrollan complicaciones como ictericia, ascitis, encefalopatía y hemorragia gastrointestinal, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal o insuficiencia renal aguda, consideradas en la enfermedad hepática avanzada, la cual es una causa significativa de morbimortalidad, con dos años de sobrevida de menos de 50% después del desarrollo de ascitis o encefalopatía. Estos pacientes con frecuencia no son elegibles para trasplante de hígado o mueren esperando por él, a pesar de que sufren síntomas significativos y distrés en ellos y sus familiares.

Los cuidados paliativos, según la Organización Mundial de la Salud, son definidos como la atención apropiada para el paciente con una enfermedad avanzada y progresiva en la que el control del dolor y otros síntomas, como los aspectos psicosociales y espirituales, cobran mayor relevancia. El objetivo es lograr la mejor calidad de vida posible para el paciente y su familia.

Los pacientes con criterios de insuficiencia hepática, cirrosis clasificación Child C o puntuación del modelo de enfermedad hepática terminal (MELD) > 30 tienen una clara indicación de abordaje por parte de cuidados paliativos. No obstante, la cirrosis descompensada en muchos casos es incurable y la expectativa

de vida, predicha por el MELD y la puntuación de Child puede tener menos de seis meses. De esta forma, los cuidados paliativos pueden ser proveídos a los pacientes con cirrosis descompensada aun cuando el paciente esté en lista de espera para trasplante hepático, es decir, con expectativa de un tratamiento curativo.

Los cuidados paliativos pueden ser otorgados por cualquiera de los miembros del equipo cuidador primario, así como un subespecialista en casos complejos.

Soporte al cuidador primario puede ser proveído a través de la trayectoria de la enfermedad hepática y es críticamente importante en el contexto de la enfermedad hepática descompensada y en la planeación del cuidado avanzado, específicamente en los cuidados al final de la vida e incluso después de la muerte del paciente. El servicio de cuidados paliativos dirige todos estos tópicos y directrices.

La inclusión temprana del cuidado paliativo tiene como objetivo el cuidado sintomático, la provisión temprana de comodidad, la reducción de readmisión hospitalaria de los pacientes, la mejora de la salud mental y la elevación de la calidad de vida del paciente y su impacto en los cuidadores primarios.

Las consideraciones financieras pueden ser valoradas por el área de cuidados paliativos, pues suelen ser una carga en los pacientes y sus cuidadores. Los departamentos de trabajo social y cuidados psicológicos–espirituales pueden ayudar con el distrés.

El manejo sintomático es un componente central en la atención del paciente con enfermedad hepática candidato a trasplante hepático; para la evaluación de la presencia y severidad de los síntomas se sugiere usar la escala de Edmonthon (0: ausencia, 10: mayor molestia perceptible).

Los síntomas reportados con más frecuencia son:

- Dolor: de 30 a 79%.
- Dificultad para respirar: de 20 a 88%.
- Calambres musculares: de 56 a 68%.
- Alteraciones del sueño: insomnio de 26 a 77%, somnolencia de 29.5 a 71%.
- Síntomas psicológicos: depresión de 4.5 a 64%, ansiedad de 14 a 45% y disfunción sexual de 53 a 93%.

## **MANEJO SINTOMÁTICO**

### **Dolor**

Manejo multimodal y multidisciplinario; se pueden requerir los servicios de cuidados paliativos, psiquiatría y terapia física.

La valoración sistemática en pacientes con enfermedad hepática avanzada empieza con la evaluación y el tratamiento de las causas reversibles de dolor, como ascitis, infección local o lesión musculoesquelética.

El dolor localizado (osteoartrosis de rodilla) puede ser tratado con terapia local antes que con tratamiento sistémico.

Las opciones no farmacológicas incluyen:

- Calor/frío, terapia física, terapia cognitivo–conductual.
- Estimulación nerviosa transcutánea.

Las opciones farmacológicas incluyen:

- Tópica: parches de lidocaína a 5%, parches de capsaicina para el dolor neuropático localizado.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos: diclofenaco a 1% en gel.
- Terapia sistémica:
  - Paracetamol de 500 mg cada seis horas hasta un máximo de 2 g/día. Es el tratamiento de primera línea en el paciente con cirrosis.
  - Gabapentina de 300 mg/día o pregabalina de 50 mg (dosis de inicio) para el dolor neuropático.
  - Antiinflamatorios no esteroideos. Se pueden evitar en los pacientes con cirrosis.
  - Analgésicos opioides: para dolor crónico, titulados, solamente cuando son necesarios, pueden ser usados con precaución. Buprenorfina de 5 a 10  $\mu\text{g/h}$  y fentanilo transdérmico de 12.5  $\mu\text{g/h}$ . Se pueden usar por su favorable perfil metabólico. Se deben reducir las dosis y evitarse en los pacientes con fiebre.
  - Hidromorfona de 1 mg cada seis horas por razón necesaria.
  - Oxidona de 2.5 mg cada ocho horas. La codeína, la morfina y el tramadol deben ser evitados por su metabolismo de primer paso.

## **Disnea**

- Se requiere el manejo de las causas reversibles (sobrecarga, asma, síndrome de apnea del sueño), así como la realización de toracocentesis y paracentesis, y terapia suplementaria de oxígeno.
- Opioides en dosis bajas. Hidromorfona de 0.2 mg cada tres horas, considerando encefalopatía, depresión respiratoria y constipación.
- Benzodiazepina como ansiolítico en caso de disnea asociada; se emplea para lograr un nivel de comodidad.

## **Calambres musculares**

- Corrección de los niveles de electrolitos.

- Taurina: 2 o 3 g/día. Vitamina E: 900 mg día.
- Baclofén: de 5 a 10 mg tres veces día; considerar la posible presencia de sedación, confusión y mareo.
- Zinc: irritación gástrica.
- Metocarbamol en dosis reducida; considerar la presencia de hipotensión, bradicardia, dispepsia y confusión.
- L-carnitina; es bien tolerada.

## Náusea y vómito

- Corrección de los niveles de electrolitos, evaluación y tratamiento de la insuficiencia adrenal; manejo del estreñimiento.
- Revisión de los medicamentos y eliminación de los desencadenantes potenciales (lactulosa, opioides). Técnicas de meditación y relajación.
- Tratamiento con antiácidos; ondansetrón hasta 8 mg/día; metoclopramida hasta 60 mg día. El haloperidol es una alternativa.

## Prurito

Usar crema hidratante y evitar los baños calientes.

- Colesteramina de 4 g/día; titular hasta 16 g/día si es necesario.
- Sertralina de 25 mg/día; titular a entre 75 y 100 mg si es necesario.
- Difenhidramina e hidroxicina si hay alteración del sueño.

## Depresión-ansiedad

- Inhibidores de la recaptura de serotonina. La mirtazapina es mejor tolerada y brinda sedación secundaria. El citalopram genera prolongación del intervalo QTc y riesgo de convulsiones.
- Inhibidor de la recaptura de noradrenalina: síndrome de abstinencia, náuseas.

## Insomnio

- Evaluar y tratar las causas subyacentes del insomnio, como encefalopatía hepática, prurito, apnea obstructiva del sueño y síndrome de piernas inquietas.

- Valorar la actividad física, los alimentos y los medicamentos para promover la higiene del sueño. Considerar la terapia de reducción de estrés y la terapia conductivo–conductual.
- Melatonina de 3 mg; puede causar cefalea y posible confusión.
- Hidroxicina de 25 mg; puede mejorar la calidad del sueño.
- Zolpidem en dosis bajas y cortos periodos de tiempo; posibles somnolencia y mareo.

## **Fatiga**

- Abordaje y evaluación de factores como encefalopatía, hipotiroidismo, insuficiencia adrenal, depresión y medicamentos.
- Educación comportamental y recomendaciones de actividad física.
- No existe suficiente evidencia del uso de psicoestimulantes en los pacientes con insuficiencia hepática, como modafinil o metilfenidato; poca evidencia, dosis.

## **Ascitis**

Es el resultado de la retención renal de sodio; incluye paracentesis de grandes volúmenes. La derivación portosistémica intrahepática transyugular no es una opción en los pacientes con ascitis refractaria; no son candidatos por encefalopatía, contraindicación cardíaca o alta calificación del MELD.

Los drenajes abdominales pueden ser una alternativa en estos casos, en los que el objetivo es el bienestar.

## **Encefalopatía**

Es un síntoma común cuyas manifestaciones incluyen alteración del sueño, insomnio, alteración del humor y de la parte cognitiva. Requiere educación acerca de la medicación y la dosis de titulación. El manejo estandarizado incluye lactulosa y rifaximina, aunque por los efectos secundarios se puede usar polietileno, así como terapias adyuvantes: zinc, aminoácidos de cadena ramificada y probióticos.

## **CUIDADO AVANZADO**

La planeación del cuidado avanzado es un proceso que se puede iniciar de manera temprana cercana al diagnóstico de la enfermedad hepática avanzada e ideal-

mente debe ocurrir antes de una descompensación y pérdida de la capacidad de toma de decisión.

Debe existir una comunicación estructurada, con lenguaje sencillo para el paciente y su familia, con evolución de la enfermedad y un plan de cuidado alineado a los valores del paciente.

Los síntomas comunes al final de la vida en el paciente con enfermedad hepática avanzada incluyen dolor, astenia, somnolencia, insomnio y dificultad para concentrarse.

Los pacientes y los cuidadores ameritan educación individualizada y detallada de los síntomas para el desarrollo de planes dirigidos al manejo de la infección, la hemorragia y la encefalopatía, y a las situaciones cercanas a la muerte.

La presencia de síntomas refractarios y urgencias paliativas, como *delirium*, disnea incontrolable y hemorragia masiva, lleva al uso de sedación terminal, definida como la administración intencionada de medicamentos (dosis y combinaciones) que reduzcan la conciencia, con la intención de aliviar el sufrimiento físico y psicológico inalcanzable con otras medidas. Para ello es indispensable el consentimiento (implícito, explícito o delegado) del paciente.

- Benzodiazepina: midazolam o diazepam subcutáneo o endovenoso.
- Antipsicótico: haloperidol subcutáneo o endovenoso.
- Analgésico opioide potente: fentanilo o sulfato de morfina.
- Anticolinérgico, diurético.

## REFERENCIAS

1. **Larson, Curtis R:** Integrating palliative care for liver transplant candidates too well for transplant, too sick for life. *JAMA* 2022;295(18):2168–2176.
2. **Silva da V, Neves S, Baptista P, Fonseca SI, Freire E et al.:** Palliative care in advanced liver disease: similar or different palliative care needs in patients with a prospect of transplantation? Prospective study from a Portuguese University Hospital and Transplantation Center. *Ge Port J Gastroenterol* 2022.
3. **Silva V, Neves S, Freire Elga, Pessegurio MH:** Palliative care in end-stage liver disease patient awaiting liver transplantation: review. *Ge Port J Gastroenterol* 2022.
4. **Walling, A, Wenger N, Morrison S, Chopra S:** Palliative care for patients with end-stage liver disease. *Up To Date* 2022.
5. **Potosek J, Curry M, Buss M, Chittenden E:** Integration of palliative care in end-stage liver disease and liver disease and liver transplantation. *J Palliat Med* 2014;17(11):1271–1277.
6. Scottish Palliative Care Guidelines: *End stage liver disease*. Healthcare Improvement Scotland. 2020.
7. **Rogal SS, Hansen L, Patel A, Ufere N, Verma N:** AASLD practice guidance: palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2022;76(3):819–853.
8. **Sagin A, O'Connor N:** *Palliative care in liver transplantation, when to consult a specialist.*

Springer International, 2016.

9. **Baunman A, Wheeler D, Manes M, Turner R:** Benefit of early palliative care intervention in end stage liver disease patients awaiting liver transplantation. *J Pain Symptom Manage* 2015;50(6).
10. **Kelly S, Campbell T, Hillman L, Said A, Lucey M:** The utilization of palliative care services in patients with cirrhosis who have been denied liver transplantation: a single center retrospective review. *Ann Hepatol* 2017;16(3):395–401.
11. **Kathalia P, Smith A, Lai J:** Underutilization of palliative care services in the liver transplant population. *World J Transplant* 2016;6(3):594–598.
12. *Guía manejo integral de cuidados paliativos.* Consejo de Salubridad General, 2014.
13. Norma Oficial Mexicana NOM–011–SSA3–2014, Criterios para la atención de enfermos en situación terminal a través de cuidados paliativos. *DOF* 2014.



# **Sección III**

---

---

## **Cuidados del trasplante hepático**

---



---

## Manejo del trasplante hepático y desenlaces a corto y a largo plazos

---

*Liz Toapanta Yanchapaxi, Ignacio García Juárez*

### INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático ortotópico (THO) es uno de los tratamientos efectivos para la enfermedad hepática terminal aguda o crónica, y para las enfermedades en las que la resección hepática pudiese estar contraindicada.<sup>1</sup> Con el desarrollo de nuevas tecnologías en cuanto a técnicas quirúrgicas, soluciones de preservación y nuevos inmunosupresores (IMS), el THO ya no es considerado un procedimiento con una mortalidad elevada, sino un procedimiento de rutina en muchas partes del mundo.

Se estima que se han realizado más de 80 000 procedimientos,<sup>2</sup> de los cuales cerca de 2 500 se realizan en América Latina cada año.<sup>3</sup> Hoy en día la sobrevida de los pacientes con un THO es > 80% el primer año, >71% a los cinco años y de 60% a los 10 años.<sup>1,4,5</sup> Incluso se ha considerado una expectativa de vida de 20 años o más.<sup>6</sup> Todo esto ha desembocado en un incremento de la consulta de seguimiento y la necesidad de un cuidado adecuado.<sup>7</sup> Sin embargo, la calidad de vida y la longitud de vida del receptor todavía no están a la par de las que se han observado en las poblaciones saludables.<sup>6,8</sup>

### CAUSAS DE MUERTE

La mortalidad luego del trasplante puede estar determinada por falla del injerto, factores asociados al trasplante, como condiciones asociadas a los IMS (por el

impacto de los IMS o efecto asociado a medicamentos), problemas técnicos, enfermedades preexistentes o enfermedades *de novo*.<sup>6,7</sup>

Durante el primer año las principales causas de muerte en el THO son la falla orgánica múltiple y las complicaciones cerebrovasculares, cardiovasculares, pulmonares y renales. Luego del primer año la mortalidad por complicaciones, infecciones y complicaciones generales disminuye, pero la recurrencia de enfermedades primarias del hígado (como neoplasias) y enfermedad cardiovascular se incrementa.<sup>7</sup>

Se ha documentado en los pacientes que sobreviven más de 20 años que 40% tienen disfunción renal, 43% dislipidemia, 25% tumores *de novo* y 21% diabetes mellitus.<sup>7</sup>

El riesgo acumulativo de eventos cardiovasculares puede ser de 2% (un año), 5% (tres años), 10% (cinco años) y 17% (10 años)<sup>7</sup> luego del THO. Lo importante es que varios factores de riesgo son modificables, por lo que el seguimiento adecuado es vital.

## SEGUIMIENTO DEL RECEPTOR DEL TRASPLANTE

El principal propósito del seguimiento es mantener al paciente saludable e identificar de forma temprana los problemas potenciales en los que las intervenciones puedan mitigar las complicaciones;<sup>7</sup> para esto se realizarán monitoreo y ajuste del tratamiento, estudios de laboratorio y tamizaje (cuadro 15–1), inmunizaciones (cuadro 15–2) y evaluación de las expectativas del paciente, y se continuará su acceso a la salud de una forma protocolizada.

Durante el primer año los hepatólogos y los cirujanos de trasplante son los principales cuidadores del receptor; sin embargo, algunos sistemas de salud pueden brindar el seguimiento, el médico de primer contacto en un hospital de segundo nivel o en la unidad de trasplante, e incluso pueden hacerlo los coordinadores de los receptores de trasplante.<sup>7,9</sup>

Como consecuencia de la pandemia surgieron alternativas —como la telemedicina (contacto telefónico, videollamadas, etc.)— a manera de herramientas que pueden ser consideradas para la consulta; sin embargo, se deberá contemplar la disponibilidad de la infraestructura, la protección de datos personales y la accesibilidad para los pacientes con dificultad con la tecnología. Los pacientes deberán ser seleccionados con reserva (considerar la condición, la trayectoria de la enfermedad y el tiempo luego del THO), ya que se pueden requerir evaluaciones de peso, tensión arterial e incluso de los parámetros de laboratorio y de las dosis terapéuticas de fármacos (cuadro 15–1).

**Cuadro 15–1. Seguimiento del receptor hepático**

Evaluación	Estudio	Comentarios
Injerto hepático	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas de funcionamiento hepático</li> <li>• FibroScan®</li> <li>• Biopsia hepática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los métodos no invasivos permiten evaluar el grado de fibrosis hepática</li> <li>• La biopsia permite evaluar el rechazo. Si bien el rechazo temprano no afecta la sobrevida del injerto, el rechazo tardío se ha asociado a la sobrevida del injerto menor</li> </ul>
Riesgo cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consumo de tabaco y alcohol</li> <li>• Actividad física</li> <li>• Tensión arterial</li> <li>• Peso, índice de masa corporal, composición corporal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar las visitas de soporte con psicología y psiquiatría para los pacientes con adicciones</li> <li>• Evaluar las barreras para la realización de ejercicio (limitaciones físicas, insuficiente energía, miedo y comorbilidades asociadas)</li> </ul>
Función renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatinina, urea</li> <li>• Tasa de filtración glomerular</li> </ul>	
Diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa en ayuno</li> <li>• Prueba de tolerancia oral a la glucosa</li> <li>• Hemoglobina glucosilada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilar los antecedentes antes del THO, la inmunosupresión utilizada, los polimorfismos genéticos</li> </ul>
Malignidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios de tamizaje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo incrementado de problemas en la piel (infecciones, reacciones a fármacos, enfermedad injerto contra huésped, linfoma o sarcoma de Kaposi)</li> <li>• Evitar la exposición al sol</li> </ul>
Inmunosupresión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios de laboratorio</li> <li>• Monitoreo de los niveles en sangre</li> <li>• Adherencia terapéutica</li> <li>• Interacciones farmacológicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educar acerca del inicio de nuevos tratamientos, vigilancia de las interacciones farmacológicas (se pueden incrementar o disminuir las dosis de inmunosupresores)</li> </ul>
Salud ósea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación de los factores de riesgo</li> <li>• Densitometría ósea</li> <li>• 25–hidroxivitamina D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con enfermedades colestásicas o uso a largo plazo de corticoides</li> <li>• Riesgo incrementado de pérdida de la mineralización y riesgo de fracturas</li> <li>• Considerar el uso de alendronato o pamidronato, denosumab</li> </ul>
Infeccioso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención de infecciones</li> <li>• Inmunizaciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto riesgo de infecciones bacterianas, virales, por protozoos y hongos</li> <li>• Debido a la inmunosupresión puede haber menor respuesta a las vacunas (es mejor vacunar antes del trasplante)</li> </ul>

**Cuadro 15–1 (continuación). Seguimiento del receptor hepático**

Evaluación	Estudio	Comentarios
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viajes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En caso de viaje el receptor deberá estar consciente de los riesgos locales y realizar planes para el cuidado de la salud en caso de emergencia en el extranjero (consejería de seguridad de agua y alimentos, prevención de picadura de mosquitos)</li> </ul>
Salud dental	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuidado dental</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto índice de xerostomía, caries, enfermedad periodontal, lesiones apicales, infecciones fúngicas</li> <li>• Determinar la presencia de síndrome <i>sicca</i></li> <li>• La ciclosporina y el nifedipino producen hipertrofia gingival</li> </ul>
Reproductivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salud sexual</li> <li>• Evaluación por el área de biología de la reproducción</li> <li>• En caso de considerar un embarazo se recomienda planificarlo uno o dos años luego del THO y con una función del injerto estable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe brindar consejería a fin de poder realizar ajustes a la IMS</li> <li>• El micofenolato de mofetilo y la azatioprina son categoría D en el embarazo</li> </ul>

IMC: Índice de masa corporal; IMS: inmunosupresión; THO: trasplante hepático ortotópico. Modificado de las referencias 7 y 18.

## Enfermedades cardiovasculares

Después del THO las enfermedades cardiovasculares se asocian al síndrome metabólico postrasplante,<sup>10</sup> el cual se considera que contribuye hasta con 8.7% de las muertes en los pacientes que sobreviven más de un año<sup>11</sup> y con 13.6% de riesgo de desarrollar un evento CV a 10 años. Se sabe que el riesgo puede ser cuatro veces mayor para los pacientes con síndrome metabólico.<sup>11</sup> Incluso en un estudio de 2002 a 2011 se observó que el evento cerebrovascular y el infarto agudo del miocardio disminuyen, pero con el tiempo la falla cardíaca congestiva y las disritmias se incrementan.<sup>11</sup>

## Obesidad

En cuanto a la obesidad, entre 30 y 70% de los receptores llegan a tener sobrepeso u obesidad, y la mayor ganancia de peso se produce en el primer año luego del THO. Los pacientes de mayor edad (> 50 años) y con historia de obesidad tienen

**Cuadro 15–2. Recomendación relacionada con las vacunas en los pacientes con trasplante hepático**

<b>Virus inactivados</b>		
Virus de la hepatitis A	Dos dosis: administrar al mes 1 y entre 6 y 12 meses	Si la inmunoglobulina G para VHA no es detectada, dar dos dosis No se recomienda revisar la serología posvacunación En el THO se puede tener una respuesta subóptima
Virus de la hepatitis B	Tres dosis en caso de Engerix–B/ Recombivax–B 40 µg/mL a los meses 0, 1 y 6 Si se requiere esquema acelerado (0, 1, 2 y 12 meses)	Revisar el antiantígeno de superficie por lo menos un mes luego de vacuna Si es no respondedor considerar dosis refuerzo o nuevo esquema
Virus del herpes	Dos dosis al mes 0 y de los meses 2 a 6 Administrar si la edad es > 50 años, independiente del estatus del serotipo, infección previa de herpes o varicela	Es una reactivación de varicela previa
Virus del papiloma humano	Tres dosis: 0, 1 o 2 y 6 meses	Hombres y mujeres de los 9 a los 45 años de edad La aprobada es Gardasil 9 (protege contra serotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58)
Virus de la influenza	Una vez al año (época de vacunación, meses de otoño e invierno)	La influenza A y B pueden causar infección Vacuna estacional
Neumococo (conjugada)	Una dosis en la adultez (si no recibió en infancia) Se debe dar un año luego de PPSV23 (si se requieren las dos)	Prevnar 13 protege contra los serotipo 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F
Neumococo (polisacárido)	Hasta tres dosis en la vida con una separación de cinco años entre ellas Dos dosis: antes de los 65 años de edad Una dosis después de los 65 años de edad	PPSV23 protege contra los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, y 33F Administrar más de ocho semanas luego de PCV13
Tétanos, difteria, pertussis	Vacuna acelular (Tdap). Se debe aplicar una vez Si busca protección para tos ferina, no hay tiempo mínimo entre Td y Tdap	Refuerzo cada 10 años para pacientes con inmunocompromiso y mayores de 65 años

**Cuadro 15–2 (continuación). Recomendación relacionada con las vacunas en los pacientes con trasplante hepático**

<b>Virus vivos</b>	
Herpes zoster vivo, rubéola, influenza, sarampión, parotiditis, varicela, fiebre amarilla, tuberculosis (BCG)	No administrar luego de THO

THO: trasplante hepático ortotópico; VHA: virus de la hepatitis A. Modificado de *Clin Liver Dis* 2020;15(2):63–68 y de *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44(2):126–134.

un riesgo más elevado. Esta ganancia de peso está asociada al efecto de los esteroides, la mejoría del apetito y la reversión de un estado catabólico.<sup>11</sup> Se ha reportado que la mortalidad por enfermedades cardiovasculares a cinco años es mayor en este grupo de pacientes. Los pacientes deben ser educados en relación con el control dietético y el ejercicio, incluso se ha sugerido como estrategia reducir aproximadamente 500 kcal (del requerimiento basal) y 30 min de caminata diaria.<sup>7,11</sup>

## Diabetes mellitus

Era conocida como diabetes *de novo* luego del trasplante; sin embargo, se acuñó el término “diabetes mellitus postrasplante” (DMPT).<sup>11</sup> Se debe recordar que la hiperglucemia es común los primeros meses luego del trasplante (asociada a IMS, infecciones y otras condiciones), pero es un factor de riesgo para DMPT.<sup>10</sup> Otros factores asociados incluyen la edad, la historia familiar de diabetes mellitus, el tipo de IMS (tacrolimus, esteroides), el síndrome metabólico antes o después del THO, la glucosa en ayuno antes del THO y la esteatosis en el donante.<sup>11</sup> Se ha considerado una incidencia de DMPT de 44.24, 25.59, 25.17 y 17.86% a 3, 6, 12 y 36 meses, respectivamente, luego del THO;<sup>11</sup> incluso se ha reportado que la presencia de DMPT incrementa de manera significativa el riesgo de eventos cardiovasculares mayores a 5 y 10 años (13 vs. 27%).<sup>11</sup>

## Dislipidemia

Los factores asociados incluyen la edad, la predisposición genética, el consumo de carbohidratos, el colesterol y las grasas saturadas, la ganancia de peso, el uso

de diuréticos/betabloqueadores y los IMS (ciclosporina, sirolimus, everolimus, esteroides, tacrolimus).<sup>11</sup> Se ha reportado resistencia a la insulina asociada a los IMS, la cual produce más lipólisis a partir del tejido adiposo e incluso alteraciones de la señalización de la insulina (sirolimus).<sup>10</sup> También existe una conversión incrementada de lipoproteínas de muy baja densidad, así como un aumento de la actividad de 3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A.<sup>11</sup>

## Hipertensión

Se ha asociado al efecto de los IMS, y se ha reportado una incidencia de 49 a 53%.<sup>11</sup> Los inhibidores de calcineurina (ICN) y los esteroides son los más reportados.<sup>11</sup> Los ICN producen una vasoconstricción arterial que incrementa la resistencia vascular sistémica, la cual a nivel renal promueve la reabsorción de sodio y una expansión del volumen.<sup>10</sup>

## Neoplasias

Luego de un THO todos los pacientes se encuentran en riesgo de sufrir una neoplasia.<sup>12</sup> Son diversos los tumores que se han reportado, los cuales abarcan el cáncer de piel tipo no melanoma, el carcinoma escamocelular, el linfoma de Hodgkin, el cáncer de colon y recto y el cáncer de mama, entre otros.<sup>13,14</sup> Cuando se habla de la presencia de neoplasia hay que dejar claro tres posibilidades particulares en el THO:<sup>13</sup>

1. Neoplasias *de novo*: neoplasia maligna sólida o hematológica que se diagnostica en un paciente tras un trasplante sin que existan antecedentes de malignidad.
2. Recurrencia de una neoplasia preexistente: neoplasia previa o activa que fue tratada en el receptor antes del trasplante y que se presenta nuevamente luego del trasplante.
3. Neoplasia transmitida por el donante: neoplasia originaria en el donante, confirmada genéticamente, que se transfiere a un receptor a través de un órgano donante y que da lugar a enfermedad local o metastásica.

Se sabe que aun luego de un diagnóstico temprano la probabilidad de fallecer por un cáncer invasivo en este grupo de pacientes es de 40% a un año y de 55% a cinco años.<sup>15</sup> Los tumores *de novo* conllevan una mortalidad de 10 a 47% según la duración del seguimiento.<sup>5</sup> A 10 años la sobrevida en los pacientes con neoplasia es de 43.6 a 49.9% vs. 54.5 a 88.3% para los que no la desarrollaron,<sup>4,16</sup> con diferencias de acuerdo con el sexo.

El tiempo promedio desde el trasplante hasta el diagnóstico es de  $5.7 \pm 3.8$  años,<sup>5</sup> aunque algunos reportes muestran que es más frecuente que en el segundo año después del THO se detecten las neoplasias.<sup>16</sup> Si se dividen las neoplasias en tumores tempranos, el MSC se presenta a los  $2.5 \pm 1.0$  años luego del trasplante, el PTLN en  $4.2 \pm 2.5$  años y los tumores del tracto gastrointestinal superior en  $3.9 \pm 4.1$  años.<sup>5</sup> El carcinoma escamocelular se presenta en  $6.2 \pm 3.4$  años, el carcinoma de células basales en  $5.1 \pm 3.3$  años, los tumores de cabeza y cuello en  $6.8 \pm 1.9$  años y el cáncer de próstata en  $6.8 \pm 2.6$  años.<sup>5</sup> En las neoplasias de inicio tardío los ginecológicos reportan un promedio de  $7.2 \pm 4.3$  años. Las neoplasias pulmonares ocurren en  $7.7 \pm 3.5$  años, las renales en  $11.2 \pm 3.0$  años y el mieloma en  $14.6 \pm 2.7$  años.<sup>5</sup>

Dado que la incidencia de tumores se incrementa con el tiempo es importante considerar un tamizaje de forma temprana luego del THO y extender el seguimiento durante periodos mayores de 10 años<sup>5,13</sup> (cuadro 15–3). Ante las neoplasias cutáneas (con un riesgo de hasta 20 veces más) hay que aplicar las medidas de prevención, como evitar el sol a horas pico, utilizar ropa con protección ultravioleta, usar bloqueador solar con factor  $> 30$  en cantidades de  $2 \text{ mg/cm}^2$  y llevar a cabo el autoseguimiento.<sup>14,17</sup>

## Enfermedad renal crónica

Se ha reportado una incidencia acumulativa de enfermedad crónica (una tasa de filtración glomerular de  $29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  de superficie corporal) de 18% a cinco años en el THO, y se calcula que la falla renal contribuye a 6% de las muertes. Se considera que este aspecto es multifactorial y puede estar asociado a lesión renal antes del THO, efectos nefrotóxicos de IMS y la presencia de comorbilidades, como diabetes mellitus e hipertensión (los pacientes de mayor edad y con diabetes mellitus presentan un elevado riesgo de escasa sobrevida).<sup>11</sup> Cuando se considera un estimación de la TFG  $< 60 \text{ mL/min}$  la sobrevida puede ser de 45% a los cinco años.<sup>11</sup> Los ICN pueden contribuir al deterioro de la función renal a corto y largo plazos. En el caso agudo existe vasoconstricción arteriolar aferente, que produce una disminución de la tasa de filtración glomerular, del flujo renal y del gasto urinario agudo y reversible. Con la exposición crónica los ICN afectan los vasos arteriales (hialinosis arteriolar), el tubulointersticio (atrofia tubular y fibrosis del intersticio) y el glomérulo (engrosamiento de la cápsula de Bowman y esclerosis glomerular).<sup>11</sup>

La detección temprana es importante, ya que el efecto de los ICN puede ser reversible o incluso minimizado. Se deberá contemplar la introducción tardía del ICN en los pacientes de riesgo, ya que esta estrategia evita los efectos sinérgicos de la medicación y de los factores perioperatorios. Incluso se ha considerado que

**Cuadro 15–3. Estudios de tamizaje del receptor del trasplante**

Tipo de cáncer	Protección activa	Población en riesgo	Estrategia	Frecuencia
Piel	Fotoprotección, retinoides	Todos	Revisión cutánea	Anual
Colon		EII con/sin CEP CEP sola	Colonoscopia Colonoscopia	Anual Primer año luego del procedimiento, luego cada cinco años
Pulmón	No tabaco	Todas las anteriores Fumadores actuales, ex fumadores	Colonoscopia Tomografía computarizada de tórax	Población general Anual
Orofaringeo	No tabaco	Todos los otros Fumadores actuales, ex fumadores, pacientes con enfermedad por alcohol	Rayos X de tórax Examen de oídos, nariz y garganta	Anual Anual
Ginecológico	Vacuna del VPH	Mujeres	Examen pélvico, Pap–test	Anual
Mama		Mujeres	Mamografía	Población general
Próstata	No tabaco	Hombres	Antígeno prostático específico	Población general
Renal, urotelial		Hombres	Sedimentación ecografía	Anual

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CEP: colangitis esclerosante primaria; VPH: virus del papiloma. Modificado de las referencias 14, 15 y 19.

el uso de everolimus podría mejorar la tasa de filtración glomerular. A largo plazo se podría considerar una dosis de mantenimiento de ICN con un curso de reducción temprana (de 1 a 12 meses) en combinación con micofenolato de mofetilo y everolimus.<sup>11</sup> Lo cierto es que se deberá evaluar el riesgo de lesión renal vs. el rechazo y el control adecuado de las comorbilidades.

## COSTO DEL TRASPLANTE

Es importante tener presente que el THO es costoso y que, si bien los costos son mayores durante el primer año, éstos se pueden mantener durante los siguientes

años. Se ha reportado que el primer año el reembolso por parte de Medicare (de 2008 a 2013) puede ser de 185 000 dólares; por otro lado, en Finlandia se estimó un costo de 142 000 euros. El costo en el segundo año por paciente puede ser de 28 000 dólares<sup>7</sup> y a cinco años puede ser de 178 000 euros (con 59% del costo anual en inmunosupresores). El costo puede ser mayor en los pacientes con una puntuación > 35 de acuerdo con el modelo para enfermedad hepática en etapa terminal o falla hepática aguda.<sup>7</sup> Hay que considerar también los costos de vivienda, medicación, transporte (paciente y cuidador), costo de cambio de residencia y pérdida del ingreso. Un reporte de 2012 indica que 17% de los pacientes deben tomar decisiones o realizar *trade-off* en cuanto a continuar con su medicación o su alimentación.<sup>7</sup> Es muy importante evaluar este punto, ya que puede contribuir a la falta de adherencia e incluso a un mayor riesgo de admisiones luego del THO. En algunos estudios se ha documentado que las tasas de falta de adherencia pueden ir de 8 a 66%, lo cual se ha asociado a la edad, el sexo, el tiempo desde el THO y la historia de consumo de sustancias.<sup>7</sup>

## CONCLUSIONES

El receptor hepático debe entender y compartir su responsabilidad en los cuidados después del THO. Existen áreas de autocuidado que deben ser reforzadas, como son la autoadherencia a la medicación, el consumo de sustancias, la prevención de la obesidad y el uso de vacunas, entre otras. Es importante motivar a los receptores a cambiar sus comportamientos a través de intervenciones que modifiquen tanto el ambiente físico como el social del paciente, y mejoren la calidad de vida y la sobrevida del injerto.

## REFERENCIAS

1. **Chu KKW, Wong KHC, Chok KSH:** Expanding indications for liver transplant: tumor and patient factors. *Gut Liver* 2020;15(1):19–30.
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, de Souza M, Fernandes E et al.:** Current status of liver transplantation in Latin America. *Int J Surg* 2020;82S:14–21.
4. **Carenco C, Assenat E, Faure S, Duny Y, Danan G et al.:** Tacrolimus and the risk of solid cancers after liver transplant: a dose effect relationship: tacrolimus and cancer after liver transplant. *Am J Transplant* 2015;15:678–686.
5. **Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B, Pratschke S, Rentsch M et al.:** Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of *de novo* malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. *Transplant Int* 2013;26:999–1006.

6. **Neuberger JM:** Introduction to care of the liver transplant recipient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2020;46–47:101686.
7. **Neuberger J:** Follow-up of liver transplant recipients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2020;46–47:101682.
8. **Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL:** Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver Int* 2014;34:1298–1313.
9. **Tsien C, Tan H, Sharma S, Palaniyappan N, Wijayasiri P et al.:** Long-term outcomes of liver transplant recipients followed-up in non-transplant centres: care closer to home. *Clin Med* 2021;21:e32–e38.
10. **Kim NG, Sharma A, Saab S:** Cardiovascular and metabolic disease in the liver transplant recipient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2020;46–47:101683.
11. **Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, Soin AS:** Long-term management of the adult liver transplantation recipients. *J Clin Exp Hepatol* 2021;11:239–253.
12. **Campistol JM, Cuervas Mons V, Manito N, Almenar L, Arias M et al.:** New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev* 2012;26:261–279.
13. **Shalaby S, Burra P:** *De novo* and recurrent malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2020;46–47:101680.
14. **Piai G, Battarra VC, Miglioresi L, Nacca M, Valente G:** How to improve compliance with dermatologic screening in liver transplant recipients: experience in a (spoke) peripheral center for follow-up. *Transplant Proceed* 2019;51:184–186.
15. **Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sánchez W et al.:** Long-term probability of and mortality from *de novo* malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology* 2009;137:2010–2017.
16. **Zhou J, Hu Z, Zhang Q, Li Z, Xiang J et al.:** Spectrum of *de novo* cancers and predictors in liver transplantation: analysis of the scientific registry of transplant recipients database. *PloS One* 2016;11:e0155179.
17. **Thomas BR, Barnabas A, Agarwal K, Aluvihare V, Suddle AR et al.:** Patient perception of skin-cancer prevention and risk after liver transplantation. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:851–856.
18. **Donnadieu RH, Olive L, Nalpas B, Winter A, Ursic BJ et al.:** Follow-up of alcohol consumption after liver transplantation: interest of an addiction team? *Alcohol Clin Exp Res* 2017;41:165–170.
19. **Watt KD:** Keys to long-term care of the liver transplant recipient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:639–648.



---

## Opciones de inmunosupresión en el trasplante hepático

---

*Jonathan Aguirre Valadez*

El trasplante hepático es la medida terapéutica más efectiva en la resolución de la cirrosis hepática descompensada y la falla hepática aguda sobre crónica, así como en algunos casos de insuficiencia hepática aguda fulminante y algunas enfermedades metabólicas hereditarias, e incluso en neoplasias del hígado en pacientes seleccionados.

La tasa de supervivencia asociada al trasplante hepático ha mejorado de forma significativa en los últimos 25 años, siendo de 87 a 90% al primer año y de 75% a los 10 años. Los resultados clínicos después del trasplante han mejorado a lo largo de los años, debido a la mejor selección de pacientes, la mejora de las técnicas quirúrgicas, la mejoría en los cuidados periquirúrgicos y los avances en la terapia inmunosupresora.

El hígado es considerado un órgano privilegiado en cuestiones de interacciones inmunitarias. La mayoría de los pacientes requieren un tratamiento inmunosupresor de por vida y sólo algunos pacientes desarrollan “tolerancia operacional”, con lo que pueden mantener un adecuado funcionamiento del injerto sin inmunosupresión.

### **MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES MÁS UTILIZADOS**

- 1. Corticosteroides.** Su capacidad inmunosupresora radica en la supresión de anticuerpos; regula la expresión de la interleucina (IL) 10 y disminuye la

expresión de IL-2 e IL-6, así como la síntesis de interferón gamma por parte de los linfocitos T. Son especialmente útiles en la inducción a la inmunosupresión (como parte del esquema inmediato al trasplante con dosis de reducción paulatina) y como primera línea ante un rechazo celular agudo. Las formulaciones intravenosas se usan en la fase anhepática, pero una vez que el paciente puede tolerar la vía oral se cambian a formulaciones orales, con la meta de reducir paulatinamente la dosis y que ésta se encuentre fuera del tratamiento entre uno y tres meses después del trasplante; en algunos casos puede ser parte del esquema de inmunosupresión de forma indefinida en los pacientes con trasplante hepático por hepatitis autoinmunitaria o en aquellos que hayan presentado rechazo celular agudo grave. Actualmente existen centros de trasplante que emplean esquemas libres de corticosteroides, con lo que disminuyen las complicaciones asociadas a ellos (menos hipertensión arterial y diabetes) sin estar exentos de un mayor riesgo de rechazos agudos y rechazos resistentes al tratamiento con esteroides.

2. **Inhibidores de la calcineurina (ICN).** Son la principal selección de medicamentos inmunosupresores después de un trasplante hepático tanto en Europa como en América; casi 97% de los pacientes con trasplante son dados de alta del hospital con ICN. La ciclosporina (CyA) y el tacrolimus (Tac), ambos metabolizados a nivel hepático, pertenecen a este grupo de inmunosupresores. La CyA se une a la ciclofilina y el Tac a la proteína FK-ligadora tipo 12; el complejo resultante inactiva la calcineurina, una enzima importante en la señalización de los linfocitos T, con lo que se previene la transcripción del gen IL-2, inhibiendo la activación y la producción de IL por parte de las células T para así ejercer su efecto inmunosupresor. El Tac es más potente que la CyA (100 veces más potente) y tiene un impacto en la sobrevida después del trasplante, pues ha demostrado que reduce la mortalidad a uno y tres años, la pérdida del injerto, el rechazo y el rechazo resistente a esteroides, en comparación con la CyA (cuadro 16-1).
3. **Inhibidores de la rapamicina.** Inhibidores selectivos del complejo mTOR, que es una cinasa de residuos de serina-treonina con un papel fundamental en el metabolismo celular, ya que bloquea la inducción a la proliferación celular de linfocitos T y B favorecida por IL-2 e IL-15.
  - **Sirolimus.** Tiene una estructura similar a la del Tac e incluso se une al mismo blanco: proteína FK-ligadora tipo 12; sin embargo, no compiten y actúan de forma sinérgica, ya que no inhibe a la calcineurina, bloquea la transacción de la señal de los receptores IL-2 e inhibe la proliferación de linfocitos B y T a través de su unión al complejo mTOR. Existe una advertencia respecto al uso de sirolimus y el riesgo de trombosis arterial del injerto; no obstante, no se ha demostrado contundentemente este riesgo y muchos centros de trasplante hacen uso de dicho medicamento.

**Cuadro 16–1. Dosis y efectos adversos más comunes de los principales medicamentos inmunosupresores**

	Ciclosporina	Tacrolimus	Sirolimus	Everolimus	Micofenolato de mofetilo
Dosis usual	De 10 a 15 mL/kg/día, divididos en dos dosis. El rango de niveles en general* dependerá del tiempo del trasplante: de 100 a 250 ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liberación inmediata: de 0.1 a 0.15 mg/kg/día dividido en dos dosis, separadas por 12 h</li> <li>Liberación prolongada: de 0.1 a 0.2 mg/kg una vez al día</li> </ul> Rango de niveles valle en general*, dependerá del momento del tiempo del trasplante: de 5 a 12 ng/mL	1 mg diario	1 mg dos veces al día Rango de niveles en general: de 3 a 8 ng/mL	De 1 a 1.5 mg cada 12 h
Vida media (h)	Bifásico de 5 a 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liberación inmediata: de 2 a 36</li> <li>Liberación prolongada: 35–41</li> </ul>	De 46 a 72	30	De 11 a 22
Periodo de utilidad clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Introducción inmediata el primer día después del TH</li> <li>Se puede introducir el quinto día en caso de lesión renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Introducción inmediata el primer día después del TH</li> <li>Se puede introducir el quinto día en caso de lesión renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda su uso a partir del primer mes después del TH</li> <li>En conjunto con Tac o CyA para niveles bajos en caso de lesión renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda su uso a partir del primer mes después del TH</li> <li>En conjunto con Tac o CyA para niveles bajos en caso de lesión renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Introducción inmediata el primer día después del TH</li> <li>En general uso el primer año después del TH</li> </ul>

**Cuadro 16–1 (continuación). Dosis y efectos adversos más comunes de los principales medicamentos inmunosupresores**

	Ciclosporina	Tacrolimus	Sirolimus	Everolimus	Micofenolato de mofetilo
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenimiento de corticosteroide del TH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenimiento de inmunosupresión del TH</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>En conjunto con Tac o CyA para niveles bajos en caso de lesión renal</li> </ul>
Efectos adversos comunes	Favorece la presencia de hipertensión arterial, temblor distal, parestesias, hirsutismo, hiperplasia gingival, náusea, lesión renal, hipercalcemia, neurotoxicidad, encefalopatía, linfoma y cáncer de piel	Efectos similares a los de la CyA, pero con una menor incidencia de hipertensión, hiperlipidemia, cambios en la piel, hirsutismo e hiperplasia de las encías, y una mayor incidencia de diabetes mellitus postrasplante y neurotoxicidad, colestasis	Edema, hipertensión arterial, anemia, trombocitopenia, proteinuria, alteración de la cicatrización, linfoma	Edema, diabetes mellitus, hipertensión arterial, leucopenia, proteinuria, alteración de la cicatrización	Síntomas gastrointestinales (principalmente diarrea), neutropenia, anemia leve; no se requiere monitoreo del nivel en sangre, pero puede mejorar la eficacia; absorción reducida por parte de la ciclosporina
Seguridad en el embarazo	Uso con la dosis mínima posible si no existe otra opción	Seguro durante el embarazo	No seguro	No seguro	No seguro

\* La determinación de los niveles valle se debe realizar antes de la toma del medicamento por la mañana. TH: trasplante hepático; CyA: ciclosporina; Tac: tacrolimus.

La mayoría de los centros de trasplante usan el sirolimus como segunda línea de inmunosupresión.

- **Everolimus.** Es un derivado del sirolimus, con un mecanismo de acción similar. Además de su papel inmunosupresor disminuye la angiogénesis, por lo que se recomienda que su uso sea restringido los primeros 30 días después del trasplante. Tiene menor riesgo de lesión renal, en comparación con los ICN. Existe un potencial beneficio en los pacientes con lesión renal o trasplante por carcinoma hepatocelular, el cual se comentará más adelante.

#### 4. Antimetabolitos—inhibidores de la síntesis de purina y pirimidina. La

azatioprina y el micofenolato de mofetilo (MMF) son los dos antimetabolitos utilizados en el trasplante hepático, y ambos afectan la proliferación de los linfocitos B y T. Su uso se ha incrementado en las últimas dos décadas, debido a la necesidad de reducir las dosis de los ICN y con ello minimizar sus efectos adversos, principalmente la nefrotoxicidad.

- **Micofenolato de mofetilo.** El ácido micofenólico es el metabolito activo del MMF y es selectivo; es un inhibido de la enzima monofosfato deshidrogenasa. Existe una presentación con recubierta entérica que reduce los efectos adversos gastrointestinales y retrasa la liberación del ácido micofenólico hasta el intestino delgado.

## Tratamientos inductores de inmunosupresión

La inducción a la inmunosupresión tiene el fin de favorecer una inmunosupresión potente e inicial que disminuya la posibilidad de rechazo del órgano trasplantado, y establecer estrategias de protección renal; se utiliza con menos frecuencia en el trasplante hepático, en comparación con otros trasplantes de órganos sólidos. Sin embargo, a pesar de que las terapias de inducción se reservan para ciertos casos de trasplante hepático, un estudio ha demostrado que su implementación se ha asociado a una mejor supervivencia del injerto y del paciente a cinco años.

- **Basiliximab:** es un anticuerpo monoclonal específico dirigido contra la subunidad alfa del receptor de IL-2 de los linfocitos T, lo que evita su proliferación. Cuando se utiliza como agente inductor se aplica una dosis de 20 mg por vía intravenosa en infusión el día 0 y el cuarto día después del trasplante. Su uso se ha asociado a un menor rechazo celular agudo y menor lesión renal. Su uso en conjunto con ICN se asocia a una menor tasa de rechazos celulares agudos; en este escenario la introducción del ICN puede ser tardía (entre el tercero y el séptimo días postrasplante hepático) y favorecer el uso de dosis reducidas de ICN, lo cual tiene beneficio principalmente en los pacientes con lesión renal crónica.

## SELECCIÓN DEL RÉGIMEN INMUNOSUPRESOR

Los esquemas de inmunosupresión varían considerablemente entre las unidades de trasplante y los individuos, además de que dependen de la disponibilidad de medicamentos inmunosupresores, por lo que no existe un solo esquema. La selección de un esquema inmunosupresor depende de varios factores:

- **Tiempo del trasplante.** Los esquemas que incluyen inducción a la inmunosupresión la aplican en el momento del trasplante y días después (cinco días luego del trasplante), con lo cual se favorece la introducción tardía de los ICN (esquemas nefroprotectores). El inicio de los mTOR debe ser retrasado cerca de un mes postrasplante, ya que puede interferir con la reparación de las heridas quirúrgicas.
- **Indicación de trasplante.** Muchas unidades de trasplante hacen uso de corticosteroides de forma prolongada en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria como causa de su padecimiento; por otro lado, las dosis altas de corticosteroides favorecen la replicación del VHC en casos de hepatitis activa postrasplante.
- **Categoría del paciente que va a ser trasplantado:**
  - **Riesgo bajo:** MELD–Na < 25, puntuación de Child A o B baja, ausencia de etiología autoinmunitaria, paciente con carcinoma hepatocelular (CHC) y ausencia de historia de lesión renal.
  - **Riesgo alto:** MELD–Na > 29, puntuación de Child B alta o C, MELD Na de 25 a 29 con disfunción renal/diálisis o encefalopatía hepática, cirugía por urgencia nacional, síndrome hepatorenal, sepsis, trombosis portal, hidrotórax hepático, pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica, apoyo ventilatorio respiratorio, apoyo vasopresor, pacientes con sarcopenia–fragilidad.
- **Antecedente de cáncer o riesgo de padecerlo.** El uso de mTOR en teoría podría reducir el riesgo de aparición de neoplasias *de novo*. En el estudio SILVER no se pudo demostrar en los pacientes con CHC que el uso de mTOR postrasplante disminuyera la recurrencia de CHC postrasplante.
- Deseo de la receptora de trasplante o su pareja de concebir y amamantar (el micofenolato de mofetilo y los mTOR son teratogénicos).
- **Lesión renal.** Para los pacientes que en el periodo pretrasplante presentan lesión renal, los esquemas con introducción retardada–tardía y los niveles meseta reducidos en sangre de los ICN pueden ser apropiados.
- **Comorbilidades.** Los pacientes con diabetes mellitus de difícil manejo u osteopenia–osteoporosis significativa, o ambas, pueden presentar exacerbación con el uso de esteroides.

## ESQUEMA DE INMUNOSUPRESIÓN ESTÁNDAR

En los pacientes con riesgo bajo la inmunosupresión debe estar basada en los ICN, usualmente tacrolimus. No se recomienda la monoterapia con tacrolimus. Se debe favorecer si es posible la reducción de los ICN a través de la introducción

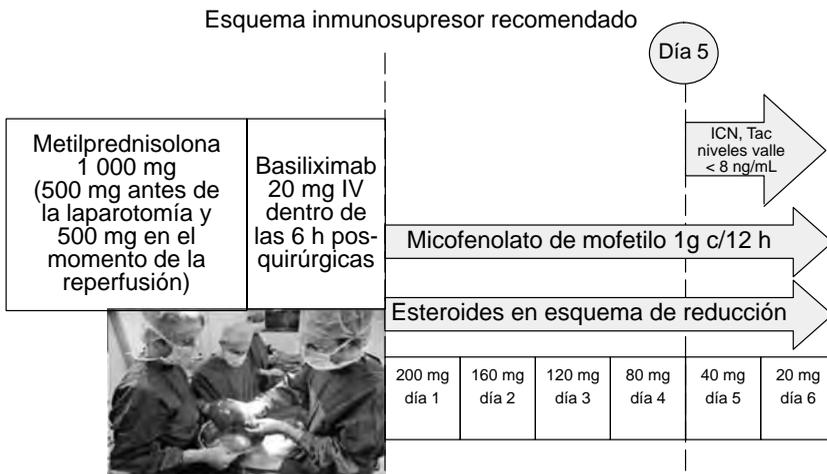
de MMF o mTOR (este último después del primer mes postrasplante). La asociación entre Tac y MMF representa 75% de los esquemas de inmunosupresión inicial, y el uso de MMF en 45% de los esquemas de mantenimiento entre uno y tres años postrasplante hepático. Es posible favorecer los niveles valle bajos de ICN (niveles valle de Tac de 7 a 10 ng/mL) el primer mes si se combina con MMF, con una eficacia adecuada y menos complicaciones cardiovasculares y renales. Respecto al uso de corticosteroides, se debe reducir paulatinamente la dosis hasta su retiro a los tres meses de preferencia, aunque se puede mantener una dosis reducida de corticosteroides o la introducción de azatioprina o MMF en los pacientes con alto riesgo inmunitario. Se puede hacer uso de estrategias libres de corticosteroides.

## **ESQUEMA DE INMUNOSUPRESIÓN EN LOS PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO**

En los pacientes de riesgo alto mencionados (uno o varios criterios) se recomienda la terapia de inducción con basiliximab para retrasar la introducción de los ICN (de tres a cinco días postrasplante); en los pacientes con MELD Na > 29 la terapia de inducción debe ser utilizada caso a caso y los niveles de ICN deben ser bajos (niveles valle de Tac de 5 a 8 ng/mL). No se recomienda la monoterapia con ICN (esquemas similares al de nefroprotección, que se comenta más adelante). En los pacientes con propensión a neurotoxicidad debe ser considerado el intercambio entre los ICN o su eliminación.

## **ESQUEMAS CON MINIMIZACIÓN E INTRODUCCIÓN TARDÍA DE LOS INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA-NEFROPROTECCIÓN (FIGURA 16-1)**

El uso de estrategias para limitar o disminuir la exposición a los ICN a través del uso de terapias de inducción a la inmunosupresión ha demostrado que mejora y mantiene la función renal, incluso en los pacientes con disfunción renal preexistente. La alteración del funcionamiento renal después de un mes postrasplante se ha asociado a un incremento del desarrollo de falla renal crónica. El uso de basiliximab como inductor a la inmunosupresión asociado a la introducción tardía de los ICN (quinto día del trasplante) y a dosis bajas del ICN (Tac niveles valle de 5 a 8 ng/mL) asociado a MMF han demostrado disminución del daño renal sin aumento del número de rechazos del injerto.



**Figura 16–1.** Esquema de inmunosupresión nefroprotectora. Tac: tacrolimus; ICN: inhibidor de la calcineurina.

La combinación del uso de terapia de inducción a la inmunosupresión y el inicio de Tac asociado a la conversión al mes del trasplante a terapia con mTOR + Tac en dosis–niveles séricos bajos (niveles valle < 5 ng/mL) ha mostrado la preservación de la función renal un año después del trasplante hepático, especialmente en los pacientes con tasas de filtración bajas (< 60 mL/min por 1.73 m). La conversión tardía (> 1 año) a mTOR o MMF no ha mostrado beneficios claros en la protección renal.

1. La mejora de la función renal depende de la introducción tardía (de tres a cinco días después del TH) y del uso de dosis bajas de ICN.
2. El beneficio a nivel renal también depende de la función renal existente antes del trasplante hepático.

## Inmunosupresión en los pacientes con trasplante por carcinoma hepatocelular

La inmunosupresión tiene un papel muy importante en el incremento de la incidencia de cáncer postrasplante, incluida la recurrencia del CHC. El uso de corticosteroides e ICN (los niveles séricos) se ha asociado a un aumento de la recurrencia del CHC. Las propiedades que se han comentado de los mTOR (capacidad *in vitro* antioncogénica y antiangiogénica) los han postulado como la inmunosupresión adecuada en los casos de pacientes trasplantados por CHC, además de que disminuyen la posibilidad de recurrencia; sin embargo, el único

estudio prospectivo aleatorizado (estudio SILVER) acerca del uso del sirolimus no mostró diferencias en el tiempo libre de recurrencia del CHC o la supervivencia global; no obstante, el subgrupo de pacientes de bajo riesgo de recurrencia (aquellos dentro de los criterios de Milán) que recibieron sirolimus mostraron un mayor tiempo libre de recurrencia y supervivencia a ocho años.

En todos los pacientes con CHC en los que se realiza trasplante se deben llevar a cabo esfuerzos para ofrecer estrategias de inmunosupresión con reducción de la exposición a la ICN (minimización). Actualmente no existe información suficiente para seleccionar la estrategia inmunosupresora adecuada que disminuya la recurrencia del CHC en los pacientes trasplantados por dicha patología.

## **INMUNOSUPRESIÓN EN PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C POSTRASPLANTE**

La necesidad de trasplante hepático por infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) ha disminuido en los últimos años debido a la presencia de los tratamientos antivirales de acción directa. Los corticosteroides en bolo en los pacientes VHC positivos se asocian a una mayor replicación viral, fibrogénesis acelerada y mayores tasas de recurrencia del VHC. A pesar de los riesgos de los bolos de esteroides, siguen siendo necesarios para el tratamiento del rechazo celular agudo moderado o grave. Los estudios no han descrito diferencias. Por lo tanto, los esteroides a menudo se eliminan o minimizan en muchos protocolos de pacientes VHC positivos debido a sus numerosos efectos indeseables, incluido el aumento de la diabetes mellitus, que ya es más frecuente en la población con VHC.

## **INMUNOSUPRESIÓN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19**

La respuesta inmunitaria tiene un papel muy importante en la infección y los desenlaces asociados a la infección por COVID-19, por lo que la infección de los pacientes trasplantados y el uso concomitante de terapias inmunosupresoras pueden determinar la promoción o atenuar la respuesta inflamatoria secundaria a la enfermedad. Los receptores de trasplante de hígado deben considerarse en alto riesgo de infección por SARS-CoV-2 debido a sus comorbilidades, falta o hiporrespuesta a la vacunación contra COVID-19 e inmunosupresión. Los fármacos antimetabólicos parecen tener un efecto negativo en los desenlaces asociados a

infección por COVID-19 en los pacientes con trasplante de hígado, pero los ICN y los inhibidores de mTOR pueden tener un efecto favorable. De acuerdo con las recomendaciones de las sociedades internacionales, como de la Asociación Europea de Estudio del Hígado, en los receptores de trasplante hepático con COVID-19 se sugiere hacer una reducción de dosis temporal o considerar la interrupción de los antimetabolitos (p. ej., azatioprina o MMF).

## Puntos prácticos

- El éxito actual de la supervivencia de los pacientes con trasplante se debe en gran parte a los avances de la inmunosupresión; sin embargo, la mortalidad asociada a estos fármacos está asociada en gran parte a los efectos a largo plazo de la exposición a ellos.
- Los efectos no deseados más relevantes del uso de los ICN son la nefrotoxicidad y el desarrollo de neoplasias asociado a los regímenes de inmunosupresión.
- En general se debe optar por esquemas de inmunosupresión que retrasen el inicio de los ICN y minimicen su dosis (niveles valle séricos bajos); con el uso concomitante de MMF o mTOR (después del primer mes postrasplante) los efectos serán benéficos en la función renal a largo plazo sin incremento del riesgo de rechazo celular agudo.
- En los pacientes con trasplante hepático e infección por COVID-19 hay que tener en cuenta el grado de inmunosupresión, el régimen inmunosupresor, la gravedad de la enfermedad y la posibilidad de disminuir o retirar el uso de antimetabolitos en caso de que se encuentren en uso.

## REFERENCIAS

1. **Tan PS, Muthiah MD, Koh T et al.:** Asian Liver Transplant Network clinical guidelines on immunosuppression in liver transplantation. *Transplantation* 2019;103:470–480.
2. **Di Maira T, Little EC, Berenguer M:** Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2020;46–47:101681.
3. **Clavien PA, Muller X, de Oliveira ML et al.:** Can immunosuppression be stopped after liver transplantation? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:531–537.
4. **McAlister VC, Haddad E, Renouf E et al.:** Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006;6: 1578–1585.
5. **Halloran PF:** Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351:2715–2729.
6. **Cai J, Terasaki PI:** Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcomes in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing Registry Data. *Transplantation* 2010;90:1511–1515.

7. **Boudjema K, Camus C, Saliba F et al.:** Reduced dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant* 2011;11:965–976.
8. **Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P et al.:** Delayed introduction of reduced dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the “ReSpECT” study. *Am J Transplant* 2009;9:327–336.
9. **Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S et al.:** A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin–inhibitors to everolimus after liver transplantation–PROTECT. *Am J Transpl* 2012;12:1855–1865.
10. **Glover TE, Watson CJE, Gibbs P et al.:** Conversion from calcineurin to mammalian target of rapamycin inhibitors in liver transplantation: a meta–analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 2016;100:621–629.
11. **Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C et al.:** Sirolimus use in liver transplant recipient with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open label phase 3 trial. *Transplantation* 2016;100:116–125.
12. **Forns X, Navasa M:** Liver transplant immunosuppression during the COVID–19 pandemic. *Gastroenterol Hepatol* 2020;43(8):457–463.
13. **Marjot T, Eberhardt CS, Boetter T et al.:** Impact of COVID–19 on the liver and on the care of patients with chronic liver disease, hepatobiliary cancer, and liver transplantation: an updated EASL position paper. *J Hepatol* 2022;77(4):1161–1197.



---

## El sistema inmunitario en el trasplante hepático: rechazo e inmunotolerancia

---

*Érika Faride Rodríguez Aguilar, Miquel Navasa*

### INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento más efectivo para las enfermedades hepáticas en estadio terminal, la falla hepática aguda y algunos casos seleccionados de cáncer hepático.<sup>1</sup>

Los avances en las terapias de inmunosupresión han llevado a un adelanto considerable en la tasa de supervivencia de los pacientes con TH.<sup>2</sup> Sin embargo, la inmunosupresión (IS) crónica a menudo lleva a complicaciones metabólicas, cardiovasculares, renales y oncológicas que afectan negativamente la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida.<sup>2</sup>

A diferencia de otros órganos, los receptores de TH pueden mantener niveles bajos o retirar en algún momento la IS sin desarrollar lesión en el injerto, una característica conocida como inmunotolerancia. La inmunotolerancia puede ser delecional o regulatoria. La tolerancia delecional se refiere al proceso fisiológico de selección negativa de células T autorreactivas. En el contexto del TH, la eliminación de las células T autorreactivas y reactivas al injerto se denomina “quimerismo mixto”.<sup>4</sup> Este proceso lleva a la tolerancia del injerto mientras preserva el armamento inmunitario para combatir infecciones.<sup>5,6</sup> La tolerancia reguladora está mediada por células T que se sometieron con éxito a una selección negativa y desarrollaron propiedades inmunomoduladoras; las células T reguladoras (Treg) regulan negativamente las reacciones contra sí mismas y, en el caso del TH, contra el injerto.<sup>7,8</sup>

Hasta entre 20 y 40% de los receptores de TH pueden alcanzar la inmunotolerancia espontánea después de suspender la IS (sea por toxicidad o por incumplimiento del paciente).<sup>9</sup> Esto se conoce como inmunotolerancia operativa espontánea. Además, la inmunotolerancia se puede inducir farmacológicamente, un concepto conocido como inmunotolerancia operativa terapéutica.<sup>10</sup> La identificación de perfiles de riesgo para la abstinencia exitosa de IS y el desarrollo de intervenciones farmacológicas para los pacientes con alto riesgo de rechazo es la piedra angular en la investigación de la inmunotolerancia.

## **EQUILIBRIO ENTRE TOXICIDAD Y RECHAZO**

El desarrollo (o empeoramiento) del síndrome metabólico es una complicación conocida de la IS.<sup>11</sup> Tras el TH se produce un aumento significativo de la prevalencia de hipertensión arterial (de 15 a 70%),<sup>12</sup> diabetes mellitus (de 15 a 40%),<sup>13,14</sup> dislipidemia (hasta 70% de los receptores de TH),<sup>14</sup> obesidad<sup>15</sup> y enfermedad renal crónica (> 50% tendrán ERC estadio 3 a los dos años del TH y 20% ERC estadio IV a los cinco años).<sup>16,17</sup> En consecuencia, el riesgo cardiovascular aumenta sustancialmente respecto a la población general, convirtiéndose en una de las principales causas de mortalidad y morbilidad entre los receptores (hasta 20%).<sup>18,19</sup> Además, la calidad de vida se deteriora sustancialmente.<sup>20</sup> Aunque el desarrollo del síndrome metabólico es un evento multifactorial, la asociación temporal entre el retiro de la IS y la mejora del riesgo cardiovascular, el perfil metabólico y la función renal sugieren una relación causal<sup>21,22</sup> (cuadro 17-1).

En los receptores de TH las neoplasias malignas linfoproliferativas y de órganos sólidos ocurren entre 2 y 30 veces más que en la población general.<sup>23</sup> El exceso de IS y la edad del trasplante (tiempo de duración de la IS) son los principales factores de riesgo para su desarrollo.<sup>24,25</sup> En estos casos la reducción o el retiro suelen intentarse como una intervención de rescate para restablecer una respuesta inmunitaria antitumoral. Los beneficios metabólicos y oncológicos deben ser sopesados con el riesgo de rechazo y la disfunción del injerto. Se sabe perfectamente que existe un aumento significativo de la falla del injerto, la mortalidad por todas las causas y la muerte relacionada con la falla del injerto en quienes desarrollan rechazo agudo.<sup>26</sup>

## **¿POR QUÉ EL HÍGADO ES INMUNOTOLERANTE? ARQUITECTURA Y MICROAMBIENTE**

Al recibir 75% de su flujo sanguíneo a través de la circulación portal, el hígado está constantemente expuesto a una gran cantidad de antígenos ambientales tanto

**Cuadro 17–1. Efectos secundarios de la Inmunosupresión**

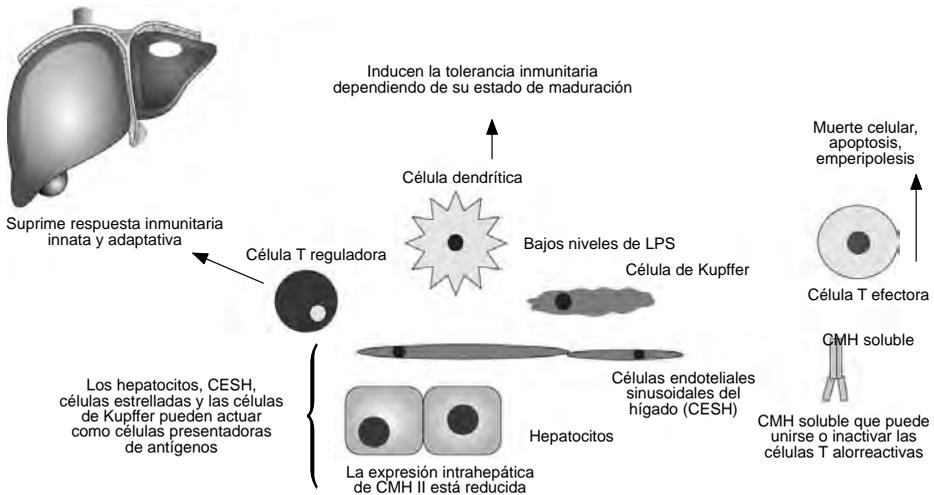
	Inhibidores de la calcineurina			Antimetabolitos	Inhibidores de mTOR	
	Corticoides	Tacrolimus	Ciclosporina	Micofenolato	Sirolimus	Everolimus
Diabetes	+++	++	+	–	+	+
Hipertensión	+++	++	+++	–	+	+
Dislipidemia	++	+	++	–	+++	+++
Disfunción renal	–	+++	+++	–	+	+
Osteoporosis	+++	+	+	–	–	–
Malignidad	–	++	++	+	–	–
Teratogenicidad	–	–	–	+++	+	+
Mielosupresión	–	+	+	++	++	++
Fibrosis pulmonar	–	–	–	–	+	+
Cefalea	+	++	++	+	+	+
Gastrointestinal	+	+	+	++	+	+
Alopecia	–	+	–	+	–	–
Hirsutismo	+	–	+	–	–	–

–: sin asociación conocida; +: algún riesgo; ++: riesgo moderado; +++: riesgo mayor.

del tracto gastrointestinal como del bazo.<sup>27</sup> Por lo tanto, debe permanecer atento a las bacterias patógenas y a las células malignas mientras tolera antígenos inofensivos. Cuando la sangre pasa a través de los sinusoides hepáticos ingresa en el espacio subendotelial de Disse a través de las células endoteliales sinusoidales hepáticas fenestradas (CESH). Este entorno de bajo flujo favorece la exposición de antígenos sanguíneos con el sistema reticuloendotelial hepático: CESH, células de Kupffer, células dendríticas (CD), linfocitos intrahepáticos y otras células hematopoyéticas<sup>28,29</sup> (figura 17–1).

### **Células endoteliales sinusoidales**

Células peculiares que actúan como células presentadoras de antígeno atípicas. Aunque presentan antígenos a las células T CD4 y CD8 carecen de expresión de interleucina 12, por lo que no pueden montar una respuesta Th1.<sup>30</sup> Por el contrario, su interacción con las células CD4<sup>+</sup> y CD8 induce la diferenciación de FOXP3<sup>+</sup>, células Treg y regulación al alza de la señalización del ligando–1 de muerte programada.<sup>31</sup> También pueden inducir la apoptosis de las células T a través de la vía Fas–FasL. De forma general las CESH y las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés) constituyen el sistema depurador más potente del cuerpo. Reconocen patrones moleculares asociados a bacterias y patrones asociados a daño que surgen del intestino.<sup>32</sup> En resumen, las CESH favorecen una respuesta inmunitaria atenuada y selectiva a los antígenos.



**Figura 17–1.** Mecanismos de inmunotolerancia en el trasplante hepático. CEHS: células endoteliales sinusoidales hepáticas fenestradas; LPS: lipopolisacáridos; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad.

## Células dendríticas

Son un puente hacia la tolerancia. Las CD son células presentadoras de antígeno clásicas involucradas en la captación, el procesamiento y la presentación de antígenos. Orquestan las interacciones entre la inmunidad innata y la adaptativa, lo que las ha puesto en el punto de mira como posibles dianas terapéuticas para lograr la inmunotolerancia.<sup>33</sup> Además, las CD pueden adquirir antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad del donante poco después de trasplante y exponerlos a las células T.<sup>34,35</sup> Este cruce de CD con antígenos del donante regula las células T antidonante y promueve la tolerancia al injerto.<sup>36</sup>

## Macrófagos

Tienen un papel esencial en la fagocitación de antígenos exógenos y endógenos. Hay dos subpoblaciones principales de macrófagos hepáticos; células de Kupffer, que son macrófagos residentes del hígado que expresan bajas concentraciones de complejo mayor de histocompatibilidad II, y moléculas coestimuladoras. Secretan citocinas antiinflamatorias, interleucina 10 y factor de crecimiento transformante beta, e inhiben la activación de células T a través de PGE2.<sup>37</sup> Por otro lado, los macrófagos derivados de monocitos surgen de células circulantes

y pueden infiltrarse e iniciar una respuesta inflamatoria después de daño hepático.<sup>38</sup> Zhao y col. han demostrado el papel de las células de Kupffer en la inhibición del rechazo agudo mediante la modulación de las respuestas inflamatorias a través de la interleucina 34.<sup>39</sup>

## **Células asesinas naturales**

Representan la mitad de la población de linfocitos intrahepáticos. Son células que expresan una mayor concentración de receptores de activación (CD19, NKp44, NKp46), ligandos inductores de apoptosis y abundantes sustancias citotóxicas (perforinas y granzimas).<sup>40,41</sup> Incluso en ausencia de las células T y B reactivas al injerto, las NK son las principales mediadoras del rechazo al injerto.<sup>42</sup>

## **Inmunidad adquirida**

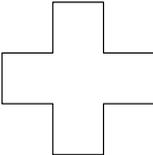
El hígado actúa como un órgano linfoide secundario al exponer las células T a los antígenos y eliminar aquellas que se vuelven autorreactivas.<sup>43</sup> Los modelos experimentales han demostrado que las células T CD8<sup>+</sup> vírgenes circulantes ingresan al hígado y exponen los antígenos hepáticos. Desarrollan además marcadores de retención específicos del hígado que se cree que desempeñan un papel en la inmunovigilancia hepática.<sup>44,45</sup> Sin embargo, cuando se activan en el aloinjerto, las CD8<sup>+</sup> pueden ser eliminadas por apoptosis o agotamiento funcional, e inclusive sufrir emperipolesis suicida;<sup>46,47</sup> las CD8<sup>+</sup> restantes desarrollan una función citolítica y una actividad efectora deficiente.<sup>48</sup>

Durante el TH hay un intercambio entre los linfocitos del donante (comúnmente conocidos como linfocitos pasajeros) y el receptor, un proceso conocido como microquimerismo, el cual se ha propuesto como una característica inductora de tolerancia que permite una hiporrespuesta hacia el injerto.<sup>49,50</sup>

Por otro lado, las células Treg son células inmunomoduladoras que pueden surgir del timo o de la periferia. Estas células pueden suprimir la respuesta inmunitaria innata y adaptativa al expresar moléculas inhibitoras, que inducen apoptosis de las células efectoras o liberan citocinas inhibitoras. Los fenotipos específicos de Treg están asociados a la tolerancia al injerto.<sup>51</sup>

## **¿Qué pacientes se volverán inmunotolerantes?**

La decisión de retirar la IS suele ser un acto de equilibrio entre los riesgos potenciales de inmunosupresión y el riesgo de rechazo del injerto, una decisión que requiere un enfoque personalizado (figura 17-2).

	Factores asociados a falla en el retiro de la inmunosupresión	Factores asociados a éxito en el retiro de la inmunosupresión	
	Marcadores no invasivos <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>De novo</i> ACS donador específico</li> <li>• Elevación AST, ALT + fibrosis hepática</li> </ul>	Marcadores no invasivos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento células FoxP3+ Treg</li> <li>• Aumento de células NK</li> <li>• Aumento FEM1C, SENP6, miR95</li> </ul>	
	Marcadores invasivos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamación portal</li> <li>• Aumento CD4 en injerto</li> <li>• Aumento CPA: linfocitos</li> <li>• Aumento monocitos</li> </ul>	Marcadores invasivos <ul style="list-style-type: none"> <li>*En estudio: Aumento SOCS1, TFRC, CDGR2</li> <li>• Acumulación intrahepatocitaria de hierro</li> </ul>	
	Rechazo previo	Sexo masculino	
	Hepatología autoinmunitaria hepática	Causas metabólicas de hepatopatía	
	Corto plazo postrasplante	Mayor edad	

**Figura 17–2.** Factores asociados al éxito o al fracaso del retiro de la inmunosupresión. NK: células asesinas naturales; Treg: células T reguladoras; AST: aspartato amino-transferasa; ALT: alanina aminotransferasa.<sup>62–66</sup>

La aparición de tolerancia al injerto se reconoció inicialmente en estudios observacionales, en los que se retiró la IS debido a toxicidad, al incumplimiento o a la malignidad de la IS. Se estableció la estabilidad del injerto en parámetros serológicos de daño hepático (elevaciones de transaminasas); sin embargo, las biopsias de vigilancia de la cohorte de Kioto revelaron mayor fibrosis en los pacientes con retiro de la IS a pesar de los niveles normales de transaminasas.<sup>52,53</sup> Esto enfatizó la importancia de detectar evidencia de daño subclínico del injerto después del retiro del IS.

Actualmente se recomienda la evaluación prehistológica y poshistológica del injerto. Los marcadores séricos normales de daño hepático no se deben considerar como suficientes para asumir la tolerancia.<sup>54</sup>

### Identificación del candidato ideal

Con base en los datos observacionales hasta el momento, se ha informado que la tasa de tolerancia inmunitaria puede ser de hasta 70 a 80% en las poblaciones

seleccionadas. Sin embargo, faltan herramientas definitivas para identificar al candidato ideal para el retiro de la IS.<sup>55</sup>

Dos cohortes prospectivas estudiaron la asociación de la abstinencia de IS con el desarrollo de tolerancia. Ambos ensayos excluyeron poblaciones con alto riesgo de rechazo, como la presencia de enfermedades hepáticas autoinmunitarias,<sup>56,57</sup> sujetos dentro de los tres años posteriores al TH y rechazo agudo o crónico, o puntuaciones de METAVIR III y IV en la biopsia de detección. Después de tres años de seguimiento 40% (41/102) de la cohorte europea toleraron el cese de la IS<sup>57</sup> (tolerancia definida como la ausencia de evidencia bioquímica e histológica de rechazo después de 12 meses de la suspensión de la IS). El otro 55% (57/102) de los sujetos intolerantes presentaron episodios de rechazo leve que se resolvieron a los seis meses con un aumento de la IS. Cuatro pacientes fueron retirados del estudio debido a intolerancia durante la reducción de la IS. La tolerancia se asoció de forma independiente a la edad avanzada en el TH y a un mayor tiempo a partir del TH. Los pacientes con 10.6 años después del TH tenían 78% de probabilidad de retiro exitoso de la IS, la cual descendió a 38% en los pacientes con más de 5.7 años (pero menos de 10.6) y a 0% en los pacientes con menos de 5.7 años y mayores de 49 años de edad. Estos datos sugieren que un estado de inmunosenescencia podría favorecer el desarrollo de tolerancia en la sexta década de vida.<sup>57,58</sup>

A la fecha la edad del receptor y el intervalo de tiempo entre el TH y el retiro de la IS son los factores predictores más poderosos para el desarrollo de tolerancia.

Actualmente los ensayos OPTIMAL<sup>59</sup> y LIFT<sup>60</sup> pretenden integrar los resultados de los estudios previos seleccionando el tiempo desde el trasplante en función de la edad (> 50 años y tres años después del TH y < 50 años un tiempo > 6 años). En el caso de los receptores de VHC<sup>+</sup> ha sido un tema controvertido el retiro de la IS.<sup>61</sup> En este subgrupo el estado del VHC y el momento de la erradicación pueden resultar relevantes a la hora de decidir la suspensión de la IS.

## CONCLUSIÓN

La comprensión de los mecanismos implicados en la inmunotolerancia está evolucionando a grandes pasos, por lo que las implicaciones terapéuticas de estos mecanismos están cambiando hacia un enfoque de medicina personalizada para el retiro de la IS. En un futuro próximo se contará con las herramientas de predicción de riesgo para guiar a los pacientes y la selección del momento del retiro de la IS, y en aquellos que se consideran de alto riesgo para el retiro o que no han respondido a las intervenciones farmacológicas.

## REFERENCIAS

1. **Tran L, Humar A:** Tolerance studies in liver transplantation: are we fooling ourselves? *Curr Opin Organ Transplant* 2020;25:151–157.
2. **Tan PS, Muthiah MD, Koh T et al.:** Asian Liver Transplant Network clinical guidelines on immunosuppression in liver transplantation. *Transplantation* 2019;103:470–480.
3. **Levitsky J, Feng S:** Tolerance in clinical liver transplantation. *Hum Immunol* 2018;79:283–287.
4. **Pilat N, Klaus C, Schwaiger E et al.:** Hurdles to the induction of tolerogenic mixed chimerism. *Transplantation* 2009;87:S79–S84.
5. **Sachs DH, Kawai T, Sykes M:** Induction of tolerance through mixed chimerism. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:a015529.
6. **Mastoridis S, Martínez LM, Sánchez FA:** Immunotolerance in liver transplantation. *Sem Liver Dis* 2017;37:95–108.
7. **Ni X, Wang Q, Gu J et al.:** Clinical and basic research progress on Treg-induced immune tolerance in liver transplantation. *Front Immunol* 2021;12:535012.
8. **Cosimi AB, Ascher NL, Emond JC et al.:** The importance of bringing transplantation tolerance to the clinic. *Transplantation* 2021;105:935–940.
9. **Feng S, Bucuvalas J:** Tolerance after liver transplantation: where are we? *Liver Transpl* 2017;12:1601–1614.
10. **Chandrasekharan D, Issa F, Wood KJ:** Achieving operational tolerance in transplantation: how can lessons from the clinic inform research directions? *Transpl Int* 2013;6:576–589.
11. **Lattanzi B, D'Ambrosio D, Tavano D et al.:** Weight gain and *de novo* metabolic disorders after liver transplantation. *Nutrients* 2019;10:3015.
12. **Laryea M, Watt KD, Molinari M et al.:** Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007;13:1109–1114.
13. **Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK et al.:** Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010;10:1420–1427.
14. **Watt KD, Charlton MR:** Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol* 2010;53:199–206.
15. **Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R et al.:** Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008;4:1648–1654.
16. **Ojo AO, Held PJ, Port FK et al.:** Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931–940.
17. **Allen AM, Kim WR, Therneau TM et al.:** Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation—a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol* 2014;61:286–292.
18. **Fussner LA, Heimbach JK, Fan C et al.:** Cardiovascular disease after liver transplantation: when, what, and who is at risk. *Liver Transpl* 2015;21:889–896.
19. **Neal DA, Tom BD, Luan J et al.:** Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 2004;77:93–99.
20. **Wang Z, Li N, Lin D:** Impact of metabolic syndrome on quality of life of liver transplant recipients. *J Int Med Res* 2018;46:3778–3787.
21. **Pons JA, Ramírez P, Revilla Nuin B et al.:** Immunosuppression withdrawal improves long-term metabolic parameters, cardiovascular risk factors and renal function in liver transplant patients. *Clin Transplant* 2009;23:329–336.

22. **Perito ER, Mohammad S, Rosenthal P et al.:** Posttransplant metabolic syndrome in the Withdrawal of Immunosuppression in Pediatric Liver Transplant Recipients (WISP-R) pilot trial. *Am J Transplant* 2015;15:779–785.
23. **Chandok N, Watt KD:** Burden of *de novo* malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl* 2012;18:1277–1289.
24. **Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M et al.:** Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001;34:84–91.
25. **Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK et al.:** Long-term probability of and mortality from *de novo* malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology* 2009;137:2010–2017.
26. **Levitsky J, Goldberg D, Smith AR et al.:** Acute rejection increases risk of graft failure and death in recent liver transplant recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:584–593.
27. **Safinia N, Vaikunthanathan T, Lechler RI et al.:** Advances in liver transplantation: where are we in the pursuit of transplantation tolerance? *Eur J Immunol* 2021;51:2373–2386.
28. **Thomson AW, Vionnet J, Sánchez FA:** Understanding, predicting and achieving liver transplant tolerance: from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:719–739.
29. **Jiang Y, Que W, Zhu P et al.:** The role of diverse liver cells in liver transplantation tolerance. *Front Immunol* 2020;11:1203.
30. **Tang L, Yang J, Liu W et al.:** Liver sinusoidal endothelial cell lectin, LSECTin, negatively regulates hepatic T-cell immune response. *Gastroenterology* 2009;137:1498–508.
31. **Kruse N, Neumann K, Schrage A et al.:** Priming of CD4<sup>+</sup> T cells by liver sinusoidal endothelial cells induces CD25 low forkhead box protein 3–regulatory T cells suppressing auto-immune hepatitis. *Hepatology* 2009;50:1904–1913.
32. **Limmer A, Ohl J, Kurts C et al.:** Efficient presentation of exogenous antigen by liver endothelial cells to CD8<sup>+</sup> T cells results in antigen-specific T-cell tolerance. *Nat Med* 2000;6:1348–1354.
33. **Bamboot ZM, Ocuin LM, Balachandran VP et al.:** Conventional DCs reduce liver ischemia/reperfusion injury in mice via IL–10 secretion. *J Clin Invest* 2010;120:559–569.
34. **Smyth LA, Lechler RI, Lombardi G:** Continuous acquisition of MHC: peptide complexes by recipient cells contributes to the generation of anti-graft CD8(+) T cell immunity. *Am J Transplant* 2017;17:60–68.
35. **Liu Q, Rojas Canales DM, Divito SJ et al.:** Donor dendritic cell-derived exosomes promote allograft-targeting immune response. *J Clin Invest* 2016;126:2805–2820.
36. **Ono Y, Pérez Gutiérrez A, Nakao T et al.:** Graft-infiltrating pd–1hi cross-dressed dendritic cells regulate antidonor T cell responses in mouse liver transplant tolerance. *Hepatology* 2017;67:1499–1515.
37. **Kalinski P:** Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol* 2012;188:21–28.
38. **Tacke F:** New insights on the role of Kupffer cells in liver transplantation. *Transplantation* 2018;102:896–897.
39. **Zhao Z, Pan G, Tang C et al.:** IL–34 inhibits acute rejection of rat liver transplantation by inducing Kupffer cell M2 polarization. *Transplantation* 2018;102:e265–e274.
40. **Adenugba A:** NK cells in transplantation. *Transplantation* 2017;101:2262–2264.
41. **Moroso V, Metselaar HJ, Mancham S et al.:** Liver grafts contain a unique subset of natural killer cells that are transferred into the recipient after liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:895–908.
42. **Jamil KM, Hydes TJ, Cheent KS et al.:** STAT4-associated natural killer cell tolerance following liver transplantation. *Gut* 2017;66:352–361.

43. **Kamada N:** The immunology of experimental liver transplantation in the rat. *Immunology* 1985;55:369–389.
44. **Guidotti LG, Inverso D, Sironi L et al.:** Immunosurveillance of the liver by intravascular effector CD8(+) T cells. *Cell* 2015;161:486–500.
45. **Qian S, Wang Z, Lee Y et al.:** Hepatocyte-induced apoptosis of activated T cells, a mechanism of liver transplant tolerance, is related to the expression of ICAM-1 and hepatic lectin. *Transplant Proc* 2001;33:226.
46. **Benseler V, Warren A, Vo M et al.:** Hepatocyte entry leads to degradation of autoreactive CD8 T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:16735–16740.
47. **Savage TM, Shonts BA, Lau S et al.:** Deletion of donor-reactive T cell clones after human liver transplant. *Am J Transplant* 2020;20:538–545.
48. **McCaughan GW, Bowen DG, Bertolino PJ:** Induction phase of spontaneous liver transplant tolerance. *Front Immunol* 2020;11:1908.
49. **Tay SS, Wong YC, McDonald DM et al.:** Antigen expression level threshold tunes the fate of CD8 T cells during primary hepatic immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111:E2540–E2549.
50. **Wang XQ, Lo CM, Chen L et al.:** Hematopoietic chimerism in liver transplantation patients and hematopoietic stem/progenitor cells in adult human liver. *Hepatology* 2012;56: 1557–1566.
51. **Li W, Kuhr CS, Zheng XX et al.:** New insights into mechanisms of spontaneous liver transplant tolerance: the role of Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *Am J Transplant* 2008;8:1639–1651.
52. **Tisone G, Orlando G, Cardillo A et al.:** Complete weaning off immunosuppression in HCV liver transplant recipients is feasible and favourably impacts on the progression of disease recurrence. *J Hepatol* 2006;44:702–709.
53. **Yoshitomi M, Koshiba T, Haga H, Li Y, Zhao X et al.:** Requirement of protocol biopsy before and after complete cessation of immunosuppression after liver transplantation. *Transplantation* 2009;87:606–614.
54. Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Importance of liver biopsy findings in immunosuppression management: biopsy monitoring and working criteria for patients with operational tolerance. *Liver Transpl* 2012;18:1154–1170.
55. **Shaked A, DesMarais MR, Kopetskie H et al.:** Outcomes of immunosuppression minimization and withdrawal early after liver transplantation. *Am J Transplant* 2019;19:1397–1409.
56. **Levitsky J, Goldberg D, Smith AR et al.:** Acute rejection increases risk of graft failure and death in recent liver transplant recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:584–593.
57. **Benítez C, Londoño MC, Miquel R et al.:** Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology* 2013; 58:1824–1831.
58. **De la Garza RG, Sarobe P, Merino J et al.:** Trial of complete weaning from immunosuppression for liver transplant recipients: factors predictive of tolerance. *Liver Transpl* 2013; 19:937–944.
59. US National Library of Medicine: *Evaluation of donor specific immune senescence and exhaustion as biomarkers of tolerance post liver transplantation (OPTIMAL)*. 2015.
60. US National Library of Medicine: *Liver immunosuppression free trial (LIFT)*. 2015.
61. **Bohne F, Londoño MC, Benítez C et al.:** HCV-induced immune responses influence the development of operational tolerance after liver transplantation in humans. *Sci Transl Med* 2014;6:242ra81.

62. **De la Garza RG, Sarobe P, Merino J, Lasarte JJ, D'Avola D et al.:** Trial of complete weaning from immunosuppression for liver transplant recipients: factors predictive of tolerance. *Liver Transpl* 2013;19(9):937–944.
63. **Martínez LM, Lozano JJ, Puig PI, Orlando G, Tisone G et al.:** Using transcriptional profiling to develop a diagnostic test of operational tolerance in liver transplant recipients. *J Clin Invest* 2008;118(8):2845–2857.
64. **Pons JA, Revilla NB, Baroja MA, Ramírez P, Martínez AL et al.:** FoxP3 in peripheral blood is associated with operational tolerance in liver transplant patients during immunosuppression withdrawal. *Transplantation* 2008;86(10):1370–1378.
65. **Bohne F, Martínez LM, Lozano JJ, Miquel R, Benítez C et al.:** Intra-graft expression of genes involved in iron homeostasis predicts the development of operational tolerance in human liver transplantation. *J Clin Invest* 2012;122(1):368–382.
66. **Appenzeller HC, Hartleif S, Vionnet J:** Clinical parameters and biomarkers predicting spontaneous operational tolerance after liver transplantation: a scoping review. *Am J Transplant* 2021;21(10):3312–3323.



---

## Histopatología del trasplante de hígado

---

*Armando Gamboa Domínguez*

Las indicaciones médicas del análisis del tejido hepático son variables en las diversas fases del proceso regular del trasplante. Se relacionan con la idoneidad del órgano para ser utilizado durante la procuración, la presencia de cambios en el injerto asociados a rechazo, la infección o la recurrencia de la enfermedad primaria ante cambios en las pruebas funcionales hepáticas o con el fin de mantener el hígado ante indicios de ductopenia, arteriopatía o fibrosis avanzada. En cada fase los indicadores morfológicos son diferentes, y a ellos se han ido sumando auxiliares para el diagnóstico en busca de una mayor confiabilidad en éste:

- Evaluación del órgano procurado.
- Evaluación del injerto:
  - Rechazo mediado por células T.
  - Rechazo mediado por células T tardío.
  - Rechazo mediado por anticuerpos.
  - Rechazo crónico.
  - Recurrencia de la enfermedad primaria.
  - Infecciones.
- Enfermedad hepática terminal del injerto.

### **EVALUACIÓN DEL ÓRGANO PROCURADO**

En la mayoría de los centros activos de trasplante la evaluación se realiza en los órganos marginales o cuando los equipos de procuración perciben que el hígado

muestra “demasiada” esteatosis, zonas de hipoperfusión, hematoma, hemorragia o necrosis. En el centro de trabajo del autor del presente capítulo menos de 5% de los órganos procurados actualmente son sometidos a estudio transoperatorio para conocer su idoneidad.<sup>1,2</sup>

El objetivo de la evaluación morfológica es identificar con certidumbre el porcentaje de esteatosis macrovesicular. Los estudios iniciales identificaron que > 30% de esteatosis se asociaba a falla primaria del injerto. Este valor ha cambiado con el desarrollo de mejores medidas de soporte del paciente postrasplantado. En la actualidad se aceptan como seguros los órganos con 50% de esteatosis macrovesicular y en algunos centros hasta con 66% de esteatosis macrovesicular.<sup>3</sup>

La identificación de esteatosis macrovesicular parece elemental en el campo de la patología. Sin embargo, realizarlo mediante estudio transoperatorio requiere experiencia para no sobreestimar la esteatosis y descartar los órganos útiles. Es común que erróneamente se sumen a la esteatosis macrovesicular los artificios por congelación o la esteatosis microvesicular. Se debe hacer notar que los lípidos rodeados por membrana en el citoplasma de los hepatocitos deben rechazar el núcleo. La célula deformada deberá tener un tamaño ligeramente mayor que el de los hepatocitos circundantes sin esteatosis para ser tomada en cuenta en la cuantificación final. Los cortes de 6  $\mu\text{m}$  de espesor ayudan y los de 4 u 8  $\mu\text{m}$  sobreestiman o subestiman la esteatosis, respectivamente. Un hallazgo en casi 1% de los órganos procurados en la población mexicana es la amiloidosis LECT2 positiva, sin relevancia para la vida del injerto.<sup>4</sup>

## **Rechazo mediado por células T**

Los cambios morfológicos ocurren principalmente en los espacios porta, y se caracterizan por infiltrado inflamatorio mixto (linfocitos, eosinófilos, neutrófilos) con lesión inflamatoria del conducto biliar permanente y del endotelio de la vena porta (figura 18–1). Una forma simplista de dimensionarlo en grados consiste en identificar si existe o no expansión en dicho espacio (figura 18–2). Con los esquemas actuales de inmunosupresión es un cuadro morfológico poco frecuente, habitualmente observado en los primeros meses postrasplante.<sup>5</sup>

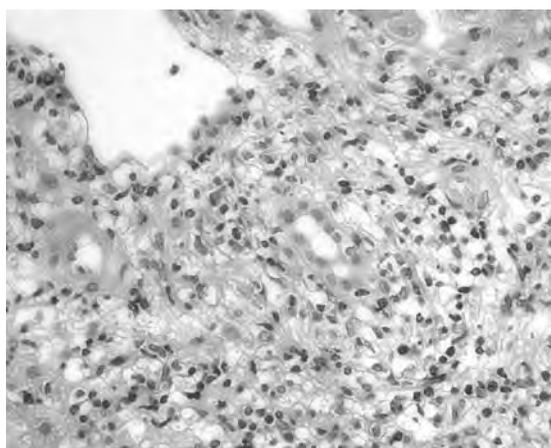
Después de seis meses de trasplante es habitual que el infiltrado se acompañe de células plasmáticas y que se identifique lesión pericentral; con frecuencia se designa como rechazo mediado por células T de inicio tardío (figura 18–3). Un diagnóstico diferencial frecuente en esta fase es la recurrencia de enfermedades autoinmunitarias. Cuando se acompaña de esteatosis macrovesicular se debe excluir la posibilidad de recurrencia de infección por el virus de la hepatitis C.

En las formas graves de rechazo mediado por células T es frecuente identificar un colapso pericentral con focos de necrosis hepatocelular. En estas situaciones

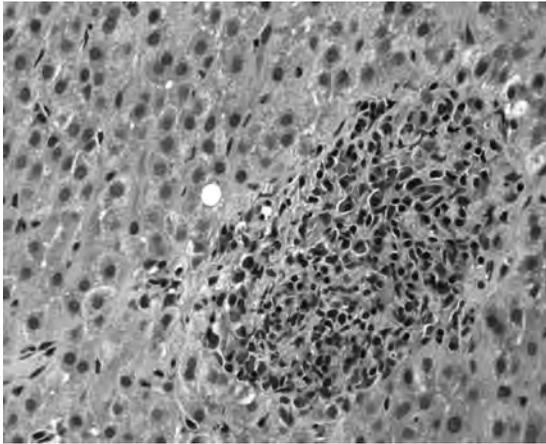


**Figura 18-1.** Rechazo mediado por células T. Imagen panorámica que muestra la localización predominantemente portal del infiltrado inflamatorio. Es un proceso que afecta en forma difusa el tejido hepático y usualmente no deja espacios porta sin daño inflamatorio. El lobulillo no presenta desarreglo, y cuando existe es de predominio pericentral. Tinción con hematoxilina y eosina, 40X.

de gravedad se aconseja realizar una inmunohistoquímica para el complemento C4d. Se debe buscar la presencia de linfostasis, marginación y adhesión de células inflamatorias en el endotelio de los capilares periductales. La presencia de tra-



**Figura 18-2.** Rechazo mediado por células T. Infiltrado portal con edema constituido por linfocitos y eosinófilos. Se reconocen linfocitos adosados al endotelio y algunos que se alternan con las células del epitelio biliar. Tinción con hematoxilina y eosina, 400X.



**Figura 18–3.** Rechazo rico en células plasmáticas. El infiltrado inflamatorio es rico en células plasmáticas y con frecuencia afecta la región pericentral. Tinción con hematoxilina y eosina, 400X.

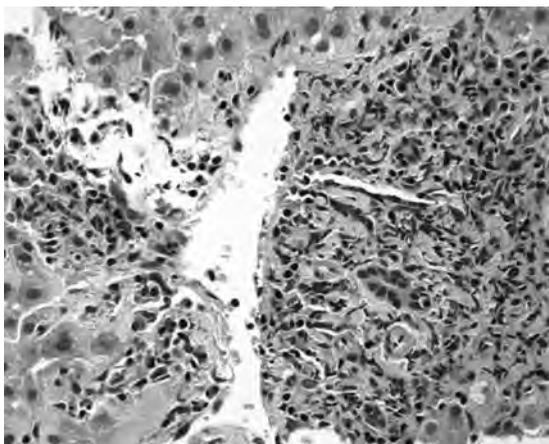
zas de reactividad en el endotelio capilar en cualquiera de los compartimentos debe orientar al diagnóstico adicional de rechazo mediado por anticuerpos y a correlacionar dichos hallazgos con la presencia de anticuerpos antidonante específicos.<sup>6</sup>

## Rechazo mediado por anticuerpos

Los procesos de rechazo mediado por las células T y por los anticuerpos no ocurren por separado en el organismo. Desde el inicio de la era del trasplante de hígado algunos hallazgos permitieron suponer que ambas vías de reconocimiento de lo extraño se superponían.<sup>7</sup> Sin embargo, la dificultad operativa del manejo rutinario de tejido hepático congelado y la sospecha inicial de que la determinación de C4d en el tejido incluido en parafina no era confiable retrasó la generación de consensos para su reconocimiento.<sup>8</sup>

Actualmente existen criterios morfológicos, inmunohistoquímicos y serológicos que deben permitir excluir, sospechar y diagnosticar con certeza dicho fenómeno. Entre los cambios morfológicos de relevancia se encuentran:

1. Infiltrado monomorfo portal con predominio de linfocitos y células plasmáticas.
2. Adhesión de linfocitos al endotelio de los capilares, los sinusoides y las vénulas.



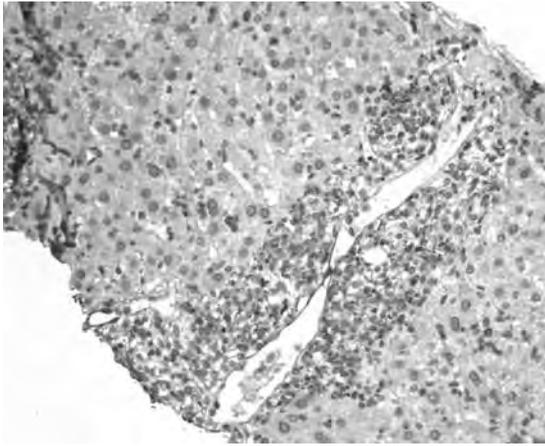
**Figura 18–4.** Rechazo mediado por los anticuerpos. Se reconocen linfocitos, células plasmáticas y escasos eosinófilos en los espacios porta. En los capilares periductales se aprecian linfocitos en luces y adheridos a la superficie endotelial. Tinción con hematoxilina y eosina, 400X.

**3. Microhemorragia en cualquier compartimento del lobulillo hepático (figura 18–4).**

La reactividad inmunohistoquímica para C4d debe ser evaluada en las superficies endoteliales y dimensionada según decore por completo la circunferencia de los capilares, los sinusoides o las vénulas (figura 18–5). Se debe procurar no confundir dicha reactividad con el depósito inespecífico en las membranas basales de las arteriolas o los conductos biliares, y no basar la interpretación en las áreas de necrosis o el lobulillo con colestasis acentuada. El depósito tisular de C4d se debe correlacionar con la presencia de anticuerpos antidonante específico tres meses antes o después de la toma de la biopsia.<sup>9</sup>

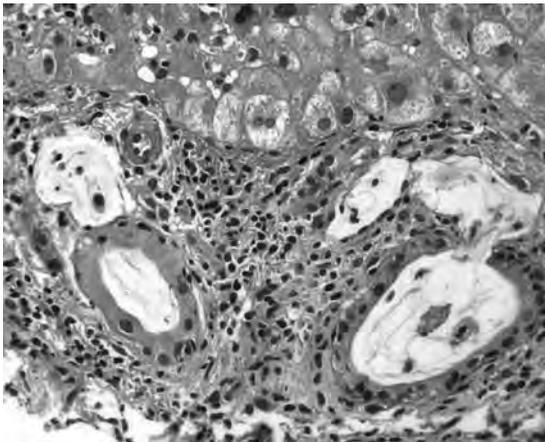
### **Rechazo crónico**

Se caracteriza por cambios distróficos graduales del conducto biliar permanente. En las fases iniciales las células del epitelio biliar pierden la distribución equidistante de los núcleos y el citoplasma se torna acidófilo (figura 18–6). El depósito de colágena periductal con pérdida de la malla capilar se incrementa de manera paulatina y finalmente el conducto desaparece. Al inicio se reconoce una discreta reacción ductular en la periferia del espacio porta con colestasis variable en el lobulillo. En las fases finales no existe reacción ductular, la colestasis es acentuada y se reconoce fibrosis portal y lobulillar en diferentes estadios. La pérdida

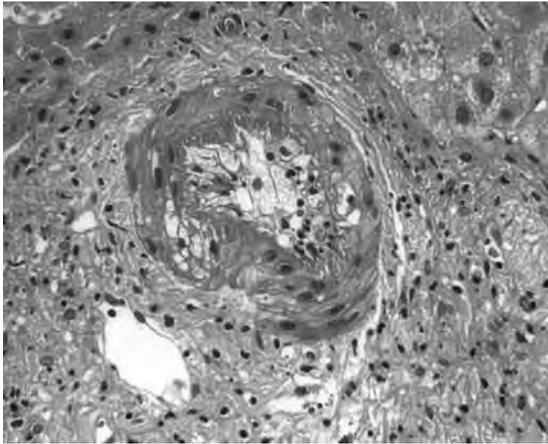


**Figura 18–5.** Reactividad para C4d en el rechazo mediado por anticuerpos. Se reconoce una marca café ocre en la superficie de los capilares del espacio porta, así como en una vena terminal. Inmunohistoquímica para complemento C4d, 400X.

se identifica en menos de 40% de los espacios porta evaluados, y es descrita como rechazo crónico incipiente o temprano. Cuando no se identifica el conducto permanente en la mitad de los espacios porta evaluados se debe establecer el diagnóstico de rechazo crónico tardío.<sup>10</sup>



**Figura 18–6.** Rechazo crónico incipiente. Los conductos biliares permanentes presentan cambios distróficos con ruptura, citoplasma acidófilo y variación en la distribución de los núcleos. El infiltrado inflamatorio es mononuclear y las arteriolas de luces disminuidas. Tinción con hematoxilina y eosina, 400X.



**Figura 18–7.** Rechazo crónico con daño arteriolar. Rara vez en biopsia con aguja gruesa se identifica arteriopatía con células espumosas ocupando la luz del vaso. Debido al daño vascular los conductos biliares permanentes desaparecen y no se reconoce la reacción ductular. Tinción con hematoxilina y eosina, 400X.

En esta fase también se debe tener en mente que el daño mediado por células y anticuerpos actúa en el injerto. Un punto práctico y relevante implica excluir el rechazo mediado por células T que acompañe a esta variedad de cambios morfológicos.

La identificación de daño vascular es infrecuente en las biopsias con aguja de corte (figura 18–7). Es común reconocerla en las biopsias en cuña o en el injerto durante el proceso de retransplante o como parte del estudio de autopsia.<sup>11</sup>

## **Recurrencia de la enfermedad primaria**

La introducción de tratamientos eficientes para negativizar la carga viral en la infección crónica por virus de la hepatitis C hizo que cayera la frecuencia de una de las enfermedades recurrentes usuales postrasplante de hígado. Aunque persiste como causa frecuente de cirrosis que finaliza en un trasplante, desde hace al menos cinco años no motiva biopsias para identificarla en el injerto. Con frecuencia las enfermedades autoinmunitarias lideran las indicaciones de biopsia, seguidas por la esteatohepatitis asociada a síndrome metabólico y a la reincidencia del consumo de alcohol.

La hepatitis autoinmunitaria es una enfermedad sin estereotipo en su expresión morfológica, algunas veces sin alteraciones morfológicas mínimas o con ellas. Otras ocasiones muestra lesión de la placa limitante por infiltrado linfoplasmocitario denso con la presencia de emperipolesis y apoptosis de los hepatocitos.

Los cuadros con actividad intensa conllevan perivenulitis central, colapso pericentral, necrosis y en ocasiones necrosis submasiva. La otra enfermedad autoinmunitaria recurrente es la colangitis biliar primaria, que centra el daño en el conducto biliar permanente con o sin granulomas y con leve involucro del lobulillo. Ocasionalmente se reconocen ambos fenotipos superpuestos, los cuales requieren una estrecha correlación con los hallazgos clínicos y de laboratorio.

La esteatohepatitis recurrente más común postrasplante es la que se asocia a síndrome metabólico y la que no se asocia a alcohol. El cambio morfológico más constante es la degeneración globoide de los hepatocitos, con o sin hialina de Mallory en presencia de inflamación focal por parte de los linfocitos o los polimorfonucleares, en un entorno de esteatosis macrovesicular mayor de 5% del parénquima analizado. Es común que en el injerto se identifique una discreta inflamación portal.

## **Infecciones**

Fuera de las infecciones asociadas al evento quirúrgico que usualmente son generadas por bacterias y hongos, la infección más común es la producida por citomegalovirus. El daño citopático viral se reconoce usualmente en las células estromales, endoteliales y biliares, y en los hepatocitos. En el lobulillo se asocia a microabscesos de los polimorfonucleares, un hallazgo que incrementa la posibilidad de su reconocimiento. Sin embargo, se debe tener un umbral bajo para indicar el análisis inmunohistoquímico del tejido para la búsqueda de citomegalovirus. Un grupo en especial susceptible lo constituyen los pacientes sometidos a trasplante sin haber estado en contacto previo con dicho agente patógeno. El uso de técnicas de histoquímica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica permite el reconocimiento oportuno de algunos agentes patógenos infrecuentes.<sup>12</sup>

## **ENFERMEDAD HEPÁTICA TERMINAL DEL INJERTO**

La vía final común del daño al parénquima hepático y a las estructuras biliares y vasculares la constituyen la fibrosis y la colestasis. Es usual que en esa fase el hígado muestre daño agudo y crónico, por lo que la historia clínica de la enfermedad primaria y el conocimiento del estudio morfológico del hígado explantado son de primordial importancia para orientar el diagnóstico.

Si el injerto se retira por problemas asociados a su colocación, son habituales las alteraciones de las anastomosis y las trombosis vasculares, con las consecuentes colangiopatías y necrosis del parénquima. Sin embargo, lo frecuente es que

se retire por rechazo crónico tardío, por colangiopatía asociada a lesión de la arteria hepática crónica o por cuadros de rechazo renuentes a los tratamientos. Lo último observado son casos de colangitis esclerosante primaria, asociada a colitis ulcerosa crónica idiopática sometidos a trasplante.<sup>10-13</sup>

En resumen, la evaluación morfológica del tejido hepático es de utilidad en muchos de los escenarios observados antes y después de trasplantar el órgano. Dichas observaciones permiten establecer diagnósticos específicos al integrar datos clínicos, de imagen y serológicos de manera oportuna.

## REFERENCIAS

1. Vilatobá M, Mercado MA, Contreras SAG, Leal VRP, Zamudio BJ *et al.*: Liver transplantation center in Mexico with low volume and excellent results. *Gac Méd Méx* 2017;153: 443–451.
2. Gamboa DA: Anatomía patológica y trasplante hepático. En: López ME, Castro NG, Uribe EM: *Conceptos de diagnóstico y tratamiento en hepatología y gastroenterología*. Fundación Mexicana para la Salud, 2012:111–116.
3. Neil DAH, Minervini M, Smith ML, Hubscher SG *et al.*: Banff consensus recommendations for steatosis assessment in donor livers. *Hepatology* 2022;75:1014–1025.
4. Gutiérrez A, Uribe UNO, Gamboa DA: Leucocyte chemotactic factor 2 (LECT2) amyloidosis in liver transplant. *Mod Pathol* 2020;34(Suppl 2):1096.
5. Horoldt BS, Burattin M, Gunson BK, Bramhall SR, Nightingale P: Does the Banff rejection activity index predict outcome in patients with early acute cellular rejection following liver transplantation? *Liver Transpl* 2006;12:1144–1151.
6. Kozłowski T, Andreoni K, Scmitz J, Hayashi PH, Nickeleit V: Sinusoidal C4d deposits in liver allografts indicate an antibody-mediated response: diagnostic considerations in the evaluation of liver allografts. *Liver Transplant* 2012;18:641–658.
7. Banff Working Group: Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology* 2006;44:489–501.
8. Neil DAH, Bellamy C, Smith M, Haga H, Zen Y *et al.*: Global quality assessment of liver allograft C4d staining during acute antibody-mediated rejection in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Hum Path* 2018;73:144–155.
9. Salah A, Fujimoto M, Yoshizawa A, Yurugi K, Miyagawa HA *et al.*: Application of complement component 4d immunohistochemistry to ABO compatible and ABO-incompatible liver transplantation. *Liver Transplant* 2014;20:200–209.
10. Demetris AJ, Bellamy C, Hubscher SG, O’Leary J, Randhawa PS *et al.*: 2016 comprehensive update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transpl* 2016;16:2816–2835.
11. O’Leary JG, Kaneku H, Demetris AJ, Marr JD, Shiller SM *et al.*: Antibody-mediated rejection as a contributor to previously unexplained early liver allograft loss. *Liver Transplant* 2014;20:218–227.
12. Gamboa DA, de Anda J, Donis J, Ruiz MF *et al.*: Disseminated *Encephalitozoon cuniculi* infection in a Mexican kidney transplant recipient. *Transplantation* 2003;75:1898–1900.
13. El-Hag MI, Crawford JM, Demetris AJ: Pathology of liver and hematopoietic stem cell transplantation. En: Odze RD, Goldblum JR: *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*. 4ª ed. Elsevier, 2023:1627–1691.



---

## Rechazo del trasplante hepático. Diagnóstico y manejo

---

*Javier Díaz Ferrer, Estefanía Liza Baca*

El hígado es un órgano con una tolerancia inmunitaria alta; sin embargo, el rechazo es una complicación que se presenta en más de la mitad de los pacientes que han recibido un trasplante.<sup>1</sup> En Latinoamérica el rechazo celular agudo oscila entre 8 y 27%,<sup>2,3</sup> cifras parecidas a las reportadas en Canadá y EUA; por otro lado, el rechazo crónico ocurre en menos de 15% de los pacientes y el rechazo hiperagudo es infrecuente. El diagnóstico definitivo de rechazo requiere confirmación histológica.<sup>4</sup>

### RECHAZO MEDIADO POR CÉLULAS T (RECHAZO CELULAR AGUDO)

#### Clínica

Rechazo mediado por células T (RMT) es el término actual para el rechazo celular agudo. Usualmente ocurre dentro de seis semanas después del trasplante hepático. Puede ser asintomático o presentarse con fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia y fatiga. Existe elevación de las transaminasas con o sin aumento de la bilirrubina e incluso elevación de la fosfatasa alcalina.<sup>4</sup>

#### Histología

Las características histológicas del RMT están definidas como una tríada:

1. Infiltrado de células inflamatorias en el espacio porta.
2. Daño del conducto biliar.
3. Endotelitis.

Para el diagnóstico se requieren al menos dos de estos tres hallazgos. La endotelitis es el hallazgo más específico para el diagnóstico.<sup>5</sup> En la infiltración de células inflamatorias del espacio porta predominan los linfocitos, pero es posible apreciar eosinófilos, macrófagos, células plasmáticas y ocasionalmente neutrófilos. El daño ductal se caracteriza por infiltración de linfocitos entre las estructuras celulares; las células epiteliales ductales muestran pleomorfismo, apoptosis, vacuolización del citoplasma y eosinofilia; no existe reacción ductular. La endotelitis involucra los vasos venosos portales y las vénulas hepáticas terminales, que presentan un infiltrado linfocitario subendotelial que causa disrupción de las células endoteliales.<sup>6</sup>

## Gravedad del rechazo mediado por células T

La aproximación global de Banff o el índice de actividad de rechazo de Banff son útiles, pero el segundo ofrece una mayor precisión (cuadro 19–1). La puntuación de 1 a 2 corresponde a una categoría indeterminada, de 3 a 4 a RMT leve, de 5 a 6 a RMT moderado y de 7 a 9 a RMT grave.<sup>7</sup>

## Formas inusuales del rechazo mediado por células T

### Rechazo agudo tardío

Ocurre luego de seis meses del trasplante con una incidencia de hasta 40; generalmente se asocia a una inmunosupresión subóptima. Las características histológicas son las mismas, pero con menor evidencia de daño hepático, vascular y ductal y una mayor actividad lobular. La perivenulitis central puede estar presente e incluso ser el único hallazgo; cuando acompaña a los cambios portales típicos se considera un signo de RMT tardío, pero cuando es aislada es necesario descartar otras etiologías. Suele tener una menor respuesta al incremento de la inmunosupresión que le confiere un riesgo incrementado de rechazo crónico y pérdida del injerto.<sup>8</sup>

### Rechazo agudo por parte de las células plasmáticas

Es el término que engloba lo que se conocía como hepatitis por células plasmáticas o hepatitis autoinmunitaria *de novo*. Histológicamente se comporta como una

**Cuadro 19–1. Esquema de Banff para clasificar el rechazo mediado por células T: Índice de actividad de rechazo**

Grado	Criterio	Puntaje
Inflamación portal	Inflamación principalmente linfocitaria que involucra una minoría de las tríadas portaes	1
	Expansión de la mayoría de las tríadas portaes o todas por un infiltrado mixto que contiene linfocitos y ocasionalmente blastos, neutrófilos y eosinófilos. Si los eosinófilos son conspicuos, están acompañados de edema y la hipertrofia de las células endoteliales microvasculares es prominente, se debe considerar el rechazo agudo mediado por anticuerpos	2
	Expansión marcada de la mayoría o todas las tríadas portaes por un infiltrado mixto que contiene blastos y eosinófilos con extensión hacia el parénquima periportal	3
Inflamación y daño del conducto biliar	Una minoría de los conductos están cubiertos e infiltrados por células inflamatorias y muestran sólo cambios reactivos leves, como un aumento de la proporción de la razón núcleo/citoplasma de las células epiteliales	1
	La mayoría de los conductos o todos ellos están infiltrados por células inflamatorias. Más de un conducto muestra cambios degenerativos, como pleomorfismo nuclear, polaridad desordenada y vacuolización citoplasmática del epitelio	2
	Igual que en los hallazgos previos, con la mayoría de los conductos o todos ellos mostrando cambios degenerativos o disrupción luminal focal	3
Inflamación venosa endotelial	Infiltración linfocitaria subendotelial que afecta a algunas, pero no la mayoría de las vénulas portaes o hepáticas, o ambas	1
	Infiltración subendotelial que afecta la mayoría o la totalidad de las vénulas portaes y hepáticas con o sin necrosis/pérdida de hepatocitos confluentes que perjudica a una minoría de las regiones perivenulares	2
	Igual que lo anterior, con inflamación perivenular moderada o severa que se extiende hacia el parénquima perivenular y se asocia a necrosis de los hepatocitos perivenulares que afecta a la mayoría de las regiones perivenulares	3

hepatitis autoinmunitaria, y ocurre en pacientes que no tenían esta enfermedad antes del trasplante. Se caracteriza por la presencia de un infiltrado de células inflamatorias portal y lobular conformado en más de 30% por células plasmáticas. La actividad de interfase es prominente y la perivenulitis central puede estar presente.

Usualmente es un evento tardío y, aunque su patogenia no está bien esclarecida, se considera una forma especial de rechazo producto de un doble mecanismo mediado por células T y anticuerpos. Además de los criterios séricos de la hepatitis autoinmunitaria, también puede haber anticuerpos circulantes específicos contra la glutatión S-transferasa T1.<sup>9</sup>

## **Rechazo hepático**

Aunque la clasificación de Banff no cuenta con criterios histológicos claros, se aprecian perivenulitis central y otras características de daño lobular. La respuesta a los corticoides endovenosos es variable.<sup>5</sup>

## **Tratamiento**

El RMT leve puede ser tratado con el incremento de dosis de los inmunosupresores usados en ese momento, mientras que el moderado y el grave se tratan con corticoides en dosis altas, con una disminución paulatina posterior. La tasa de resolución es de 70 a 80%; la mejoría histológica luego del tratamiento efectivo comienza con una disminución del infiltrado de células inflamatorias a las 24 h. La resolución completa puede tomar de 7 a 10 días. En los pacientes no respondedores es importante realizar una biopsia, la cual puede demostrar un rechazo continuo o que empeora, lo que obliga a alcanzar una mayor inmunosupresión o puede revelar una enfermedad hepática enmascarada por el rechazo concomitante en la biopsia inicial.<sup>10</sup>

La inmunoglobulina antitimocítica es usada como primera línea de tratamiento en los pacientes con RMT resistente a los corticoides. Luego del control del RMT el objetivo de la inmunosupresión de mantenimiento podría apuntar a niveles séricos más altos o a la necesidad de adicionar otra clase de inmunosupresor.<sup>10</sup>

El tratamiento inadecuado de un episodio de RMT puede desarrollar rechazo crónico y pérdida del injerto. Los pacientes con rechazo agudo tardío suelen tener una menor respuesta al tratamiento y, por lo tanto, peor pronóstico.<sup>10</sup>

## **RECHAZO CRÓNICO**

### **Clínica**

El RC afecta hasta a 15% de los pacientes trasplantados y suele ocurrir después de tres meses del trasplante. Generalmente está precedido de episodios de RMT, pero también puede ocurrir de manera insidiosa. Los pacientes pueden presentar ictericia progresiva y un patrón colestásico.<sup>11</sup>

### **Histología**

Las características más importantes son la arteriopatía obliterativa y la destrucción progresiva del conducto biliar interlobular, causando ductopenia.<sup>12</sup>

La arteriopatía obliterativa se caracteriza por engrosamiento intimal por acumulación de macrófagos espumosos que estrecha y ocluye el lumen. Afecta principalmente a las arterias de calibres grande y mediano, por lo que rara vez se observa en una biopsia. Puede haber fibrosis perivenular, que puede conducir a la obliteración de la vena central e incluso a la fibrosis en puente. El RC no se asocia a fibrosis portal o periportal significativa, por lo que no suele conducir a cirrosis. La pérdida progresiva del conducto biliar en el espacio porta es un hallazgo central del RC que se reconoce en la biopsia y es mediada por mecanismos inmunitarios e isquémicos. Al inicio se observan cambios degenerativos del epitelio ductal y un leve infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario en los espacios porta. Cuando los conductos biliares desaparecen es posible que no haya células inflamatorias. No hay reacción ductular, en contraste con otras enfermedades biliares que causan destrucción y pérdida del conducto biliar.<sup>12</sup>

## Estadificación

El RC se divide en temprano y tardío según el esquema de Banff (cuadro 19–2). La distinción es clínicamente importante porque el RC temprano es potencialmente reversible y el tardío generalmente se considera irreversible y puede requerir retrasplante. Para hacer la evaluación de la ductopenia hay que considerar que hasta 20% de los espacios porta pueden carecer de conductos biliares. Por lo tan-

**Cuadro 19–2. Esquema de Banff para clasificar el rechazo crónico**

Estructura	Rechazo crónico temprano	Rechazo crónico tardío
Conducto biliar pequeño < 60 $\mu\text{m}$	Cambios degenerativos que afectan a la mayoría de los conductos	Pérdida de 50% de los tractos portales
Arteriola hepática del espacio porta	Pérdida del conducto biliar < 50% de los espacios portales	Cambios degenerativos en los conductos biliares restantes
Vénulas terminales hepáticas y zona 3	Pérdida ocasional que afecta a < 25% de los espacios porta	Pérdida que involucra más de 25% de los tractos portales
Ramas grandes de la arteria hepática perihiliar	Inflamación mononuclear perivenular	Inflamación variable Obliteración focal
Grandes conductos biliares perihiliares	Necrosis lítica e inflamación de la zona 3	Estrechamiento luminal por células espumosas de la íntima
Otras	Inflamación de la íntima	Hiperplasia fibrointimal
	Depósito focal de células espumosas sin compromiso luminal	Fibrosis mural
	Daño por inflamación y depósito focal de células espumosas	Acumulación sinusoidal de células espumosas
	Hepatitis de transición con necrosis con visualización de algunos hepatocitos	Colestasis

to, la ductopenia se considera sólo cuando menos de 80% de los espacios porta contienen conductos biliares.<sup>13</sup>

## Tratamiento

En la etapa temprana, antes del desarrollo de ductopenia significativa, fibrosis perivenular y arteriopatía obliterativa, el RC es potencialmente reversible con cambios en la inmunosupresión. El RC tardío generalmente no responde al aumento de la inmunosupresión y requiere retrasplante. Sin embargo, aunque la distinción histológica entre el RC temprano y el RC tardío puede sugerir la posibilidad de reversibilidad, la gravedad de los hallazgos de la biopsia no define de manera absoluta la transición entre daño reversible y daño irreversible. Son necesarios la correlación con la clínica y los marcadores séricos para determinar la necesidad de retrasplante.<sup>5</sup>

## Rechazo mediado por anticuerpos (rechazo humoral)

En el rechazo mediado por anticuerpos (RMA) intervienen anticuerpos preformados o *de novo* dirigidos principalmente a los antígenos de las células endoteliales del donante y causan disfunción del injerto. El RMA puede ser hiperagudo, agudo o crónico.<sup>14</sup>

El RMA hiperagudo es muy raro, ocurre en los trasplantes ABO incompatibles dentro de horas o días después de un breve periodo inicial de reperfusión normal y producción de bilis; se caracteriza por un rápido aumento de transaminasas y bilirrubina, coagulopatía, trombocitopenia, hipocomplementemia y otros signos de insuficiencia hepática aguda.<sup>14</sup> El RMA agudo se presenta con diversos grados de disfunción del injerto en los trasplantes con incompatibilidad ABO y está mediado por anticuerpos contra antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clases I y II; suele ocurrir en las primeras semanas después del trasplante.<sup>15</sup> El RMA crónico es un concepto emergente que aún no está bien definido; parece ocurrir en los pacientes con inmunosupresión subóptima con RMT persistentes subclínicos; produce fibrosis progresiva y eventualmente requiere retrasplante.<sup>16</sup>

## Histología

Los hallazgos histológicos del RMA hiperagudo incluyen necrosis hemorrágica parcheada o masiva con trombos de fibrina en las venas porta y central, congestión sinusoidal y depósito de fibrina, inflamación de las células endoteliales e in-

filtración de neutrófilos. Los espacios porta pueden mostrar edema, hemorragia, reacción ductular e infiltrados neutrofílicos. Es posible observar arteritis fibrinoide o neutrofílica.<sup>5</sup>

Los criterios de Banff hacen énfasis en el daño microvascular e incluyen principalmente dilatación del capilar portal y de las venas, hipertrofia de las células endoteliales y microvasculitis. La severidad la indica el número de células inflamatorias como grado 1 (tres o cuatro células), grado 2 (de 5 a 10 células) o grado 3 (> 10 células). El RMA crónico no tiene características histológicas específicas, pero las más comunes son inflamación portal leve o infiltrado mononuclear perivenular, o ambos, y fibrosis portal, periportal, perisinusoidal o perivenular progresiva, o todos los tipos.<sup>17</sup>

### Inmunohistoquímica con C4d

La detección de inmunohistoquímica con C4d, un marcador de activación del complemento, es un componente importante de los criterios de Banff. La tinción lineal o granular en las células endoteliales que recubren las venas portales y capilares, y con menos frecuencia los canales sinusoides, debe involucrar más de 50% de la circunferencia luminal para ser considerada positiva. La positividad difusa (en más de 50% de los espacios porta) tiene mayor valor diagnóstico.<sup>5</sup>

### Tratamiento

No hay protocolos de tratamiento para el RMA agudo. La intervención temprana con plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa y agentes anticélulas B (rituximab) se usa en el RMA agudo de moderado a grave.<sup>18</sup> Para el RMA crónico se apunta al uso de tacrolimus como fármaco de mantenimiento.<sup>15</sup>

### REFERENCIAS

1. **Kok B, Dong V, Karvellas CJ:** Graft dysfunction and management in liver transplantation. *Crit Care Clin* 2019;35(1):117–133.
2. **Chaman JC, Padilla M, Rondon C, Carrasco F:** 10 años de trasplante hepático en el Perú. *Rev Gastroenterol Perú* 2010;30(5):350–356.
3. **Haddad L, Marciano S, Cleres M, Zerega A, Piñero F et al.:** Characteristics of liver transplantation in Argentina: a multicenter study. *Transplant Proc* 2018;50(2):478–484.
4. **Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK et al.:** Acute and chronic rejection after liver transplantation: what a clinician needs to know. *J Clin Exp Hepatol* 2017;7:358–366.
5. **Koo J, Wang HL:** Acute, chronic, and humoral rejection: pathologic features under current immunosuppressive regimens. *Surg Pathol Clin* 2018;11(2):431–452.
6. **Kumar S, Mohapatra N, Borle DP, Choudhury A, Sarin S et al.:** Non invasive diagnosis

- of acute cellular rejection after liver transplantation—current opinion. *Transpl Immunol* 2018;47:1–9.
7. **Shaked A, Ghobrial RM, Merion RM et al.:** Incidence and severity of acute cellular rejection in recipients undergoing adult living donor or deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:301–308.
  8. **Nacif LS, Pinheiro RS, Pécora RA et al.:** Late acute rejection in liver transplant: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig* 2015;28:212–215.
  9. **Kerkar N, Yanni G:** *De novo* and “recurrent” autoimmune hepatitis after liver transplantation: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2016;66:17–24.
  10. **Jadlowiec CC, Taner T:** Liver transplantation: current status and challenges. *World J Gastroenterol* 2016;22:4438–4445.
  11. **Neil DA, Hubscher SG:** Histologic and biochemical changes during the evolution of chronic rejection of liver allografts. *Hepatology* 2002;35:639–651.
  12. **Nakanuma Y, Tsuneyama K, Harada K:** Pathology and pathogenesis of intrahepatic bile duct loss. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8:303–315.
  13. **Demetris A, Adams D, Bellamy C et al.:** Update of the International Banff Schema for liver allograft rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An international panel. *Hepatology* 2000;31:792–799.
  14. **Hubscher SG:** Antibody-mediated rejection in the liver allograft. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:280–286.
  15. **Kim PT, Demetris AJ, O’Leary JG:** Prevention and treatment of liver allograft antibody-mediated rejection and the role of the “two-hit hypothesis“. *Curr Opin Organ Transplant* 2016;21:209–218.
  16. **O’Leary JG, Cai J, Freeman R et al.:** Proposed diagnostic criteria for chronic antibody-mediated rejection in liver allografts. *Am J Transplant* 2016;16:603–614.
  17. **Hale DA:** Basic transplantation immunology. *Surg Clin N Am* 2006;86:1103–25.
  18. **Lee EC, Kim SH, Shim JR et al.:** A comparison of desensitization methods: rituximab with/without plasmapheresis in ABO-incompatible living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018;17:119–125.

---

## Recurrencia de la enfermedad autoinmunitaria: diagnóstico, manejo y qué hacer con la enfermedad *de novo*

---

*Liz Toapanta Yanchapaxi, Ignacio García Juárez*

### INTRODUCCIÓN

Con el paso del tiempo el trasplante hepático ortotópico (THO) se ha convertido en una opción para los pacientes con enfermedades autoinmunitarias, que comprenden la hepatitis autoinmunitaria (HAI), la colangitis biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante primaria (CEP) y los síndromes de sobreposición;<sup>1</sup> sin embargo, se debe recordar que la autoinmunidad por sí sola no explica por completo todas estas enfermedades. Se estima que este conjunto de enfermedades representa 5% de todas las enfermedades hepáticas.<sup>2</sup> La tasa global de recurrencia de este grupo de enfermedades es de 11.1 a 53%, con una sobrevida a 20 años de hasta 53%.<sup>2</sup>

### HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

La HAI es una hepatitis descrita en 1950 por Jan Waldenström. Se puede presentar como un cuadro agudo en 11 a 25% de los adultos, pero también se puede manifestar como una falla hepática fulminante.<sup>3,4</sup> Hasta entre 2 y 3% de los THO en niños y entre 4 y 6% de los THO en adultos se asocian a HAI.<sup>5,6</sup> La tasa de sobrevida del paciente a 5, 10 y 15 años luego del THO es de 79.4, 70.8 y 60.3%, respectivamente,<sup>7</sup> y la sobrevida del injerto es de 73.2, 63.4 y 50.9% en el mismo periodo de tiempo.<sup>7</sup> Se caracteriza por una predilección por el sexo femenino y

presenta una elevación de aminotransferasas, hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos en suero junto a células plasmáticas con hepatitis de interfase.<sup>3,5</sup>

Clínicamente se clasifica en dos tipos.<sup>8</sup> En el tipo 1 los pacientes presentan anticuerpos antinucleares o anticuerpos antimúsculo liso, o ambos, y en el tipo 2 se aprecian anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado–riñón o anticuerpo citosólico antihígado tipo 1.<sup>3,8</sup>

En el posoperatorio temprano fallecen hasta 8% de los pacientes, y las infecciones fúngicas fatales son la causa más frecuente (de 30 a 180 días).<sup>6,7</sup> Los episodios de rechazo son más frecuentes en los pacientes con THO por esta etiología (rechazo agudo de 81% y rechazo resistente a los esteroides de 38%).<sup>6</sup> El rechazo crónico (en los pacientes con THO por esta etiología) ocurre entre 14 y 17%, lo cual es mucho más alto que en los casos de THO por CBP (8.2%) o CEP (5.2%).<sup>6</sup>

## Recurrencia de la hepatitis autoinmunitaria

Luego del THO la recurrencia de HAI tiene una incidencia de 8 a 12% (un año) y de 36 a 68% (cinco años), y se ha considerado que su presencia podría afectar la supervivencia global y la del injerto; sin embargo, otros estudios muestran que esta recurrencia podría no afectar.<sup>3,6,8,9</sup> En el registro europeo se reportó que sólo 0.6% de los pacientes con THO por esta causa murieron por recurrencia de la enfermedad.<sup>2</sup> La recurrencia se ha reportado luego de 12 meses de la cirugía; es más frecuente en los niños,<sup>5</sup> y su incidencia es similar en los receptores de donantes vivos relacionados y no relacionados y los donantes cadavéricos.<sup>6</sup>

Para su diagnóstico se utilizan los mismos criterios que para el diagnóstico de HAI,<sup>5,8</sup> pero no se cuenta con un marcador específico. En un paciente con THO por HAI se puede sospechar incremento de transaminasas, anticuerpos antinucleares positivos y anticuerpos antimúsculo liso positivos (se debe recordar que éstos pueden continuar positivos luego del THO, por lo que puede no ser de ayuda).<sup>6</sup> A nivel histopatológico se ha descrito el predominio de infiltrado mononuclear rico en células plasmáticas de base portal asociado a hepatitis de interfase en los pacientes con antecedentes clínicos de HAI antes del THO;<sup>3</sup> si bien en ocasiones es difícil distinguirlo de un rechazo aloinmunitario, los datos como endotelitis o lesión del ducto biliar suelen estar ausentes en la HAI.

No existen factores de riesgo consistentes; sin embargo, algunos incluyen inflamación significativa en el hígado nativo, antígeno leucocitario humano (HLA)–DR3(+), HLA–DR4(+), un receptor con HLA–DR3(+) y donante HLA–DR3(–), la discrepancia de sexo, uso de micofenolato de mofetilo<sup>9</sup> y pertenecer al tipo 1,<sup>5</sup> pero el único factor modificable es el retiro del esteroide luego del THO. No existe diferencia de riesgo entre el uso de ciclosporina o tacrolimus.<sup>8,10</sup>

Hasta ahora no existe una recomendación de un esquema de inmunosupresión en particular, pero se sugiere mantener a los pacientes con esteroides en dosis baja

a largo plazo junto a la otra inmunosupresión (considerar el uso de azatioprina o de micofenolato de mofetilo) sin descuidar la atención de la salud ósea,<sup>10</sup> según las guías de la *American Association for the Study of Liver Diseases*.<sup>6</sup> En los últimos años se ha planteado la evaluación condicional del retiro del corticoide.<sup>11</sup>

## Hepatitis autoinmunitaria *de novo*

Este tipo de hepatitis se presenta en pacientes con características clínicas, serológicas e histopatológicas similares a las de la HAI luego del THO que no tenían antecedentes de HAI.<sup>3</sup>

Se la conoce también como hepatitis inmunomediada, hepatitis con células plasmáticas o HAI *de novo*, y se ha propuesto como una variante de rechazo e incluso como un factor pronóstico negativo en los desenlaces del paciente y falla del injerto en los pacientes con recurrencia de hepatitis C.<sup>3,12</sup> Se considera que es más frecuente en los niños (de 5 a 11%).<sup>8,12</sup> En los adultos se ha descrito una incidencia de 2.3 a 5.2%,<sup>3</sup> con una incidencia de cuatro casos por cada 1 000 años/paciente,<sup>6</sup> presentándose incluso luego de un trasplante de donante vivo<sup>13</sup> (cuadro 20-1).

Se ha propuesto que la respuesta inmunitaria puede estar dirigida a los aloantígenos, los neoantígenos del injerto o los autoantígenos (compartidos del donante y el receptor).<sup>12</sup> Lo cierto es que en este tipo de hepatitis los anticuerpos específicos del donante contra la enzima glutatión S-transferasa T1 están presentes,<sup>12</sup> e incluso se ha descrito un depósito de complemento 4d (C4d) en los tractos portales.<sup>3</sup> Se han identificado células plasmáticas IgG4<sup>+</sup> en el infiltrado asociado a actividad inflamatoria portal, periportal y perivenular grave.<sup>8</sup> Cuando se comparan los datos histopatológicos la inflamación grave portal entre los pacientes con recurrencia *vs.* enfermedad *de novo* es de 36 *vs.* 9%, la necrosis submasiva es de 23 *vs.* 0% y la presencia de rosetas es de 23 *vs.* 0%.<sup>3</sup>

## COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Es una enfermedad poco frecuente que afecta sobre todo a las mujeres y se caracteriza por una inflamación de los ductos biliares que lleva a la formación de un granuloma, colangitis crónica destructiva y cirrosis.<sup>14</sup> En Europa y EUA hasta 10% de los pacientes en la lista para THO tienen CBP.<sup>2</sup> Se considera que la supervivencia luego del trasplante a 5, 10, 15 y 20 años es de 90, 81, 70 y 53%, respectivamente, y que la supervivencia del trasplante en esos años es de 94, 90, 86 y 77%, respectivamente.<sup>2,14</sup>

**Cuadro 20–1. Características de las enfermedades inmunitarias luego del trasplante**

	HAI recurrente	HAI de novo	CBP recurrente	CEP recurrente	HAI-CBP	HAI-CEP
Clínicas	Disfunción entre 2 meses y 12 años Se detecta en la biopsia	THO por otra etiología Excluir el rechazo de las células plasmáticas Presenta malestar general, anorexia, ictericia	THO por CBP Prurito e ictericia poco frecuente	THO por CEP En la resonancia o la endoscopia se aprecia estenosis no anastomótica intrahepática o extrahepáticas o ambas, arrosariada, luego de 90 días del THO	Diagnóstico con dos de tres criterios	Características de HAI En la imagen o la endoscopia hay evidencia de lesión en la vía biliar grande
Laboratorio	Aumento de transaminasas, valores IgG	Aumento de transaminasas, valores IgG			FA > 2 veces LSN o GGT > 5 veces LSN ALT > 5 veces LSN IgG > 2 veces LSN	Datos de colestasis
Marcadores serológicos	ANA, anti-SMA común Anti-LKM-1 son raros Presencia de anti-GST-T1	ANA, anti-SMA, anti-LKM-1	ANA persistente (puede volver a valores normales luego de un año post-THO) IgM elevada		ANA presentes Anti-SMA presentes	Ausencia de ANA
Histología	Hepatitis lobular, necrosis focal, seudorrosetas (temprano) Hepatitis de interfase, infiltrado linfoplasmocitario (tardío) Colapso de los lóbulos, necrosis en los puentes (grave)	Hepatitis de interfase Infiltrado linfoplasmocitario	Infiltrado linfoplasmocitario (con grados desde hepatitis interfase, agregados linfoides peribiliares, granulomas epitelioides, lesión biliar) Lesión biliar ductal (septal, intralobular) Ductopenia Se puede observar fibrosis progresiva	Colangitis fibrosa o lesiones fibroobliterativas con o sin ductopenia, o ambas, fibrosis o cirrosis Lesión con patrón en capas de cebolla	Lesión ductal florida	Fibrosis en capa de cebolla

**Cuadro 20-1 (continuación). Características de las enfermedades inmunitarias luego del trasplante**

	HAI recurrente	HAI de novo	CBP recurrente	CEP recurrente	HAI – CBP	HAI – CEP
			Se puede aplicar el sistema de graduación de Nakanuma			
Tratamiento	Prednisona 30 mg/día y AZA 1 o 2 mg/kg/día Reducción de dosis en cuatro a ocho semanas (de 5 a 10 mg/día) Mantenimiento con prednisona y AZA Mantener el ICN	Prednisona 30 mg x día y AZA 1 o 2 mg/kg/día Reducción de dosis en cuatro a ocho semanas (de 5 a 10 mg/día) Mantenimiento con prednisona y AZA Mantener el ICN	UDCA de 10 a 15 mg/kg/día	Dilatación o <i>stent</i> en las estenosis biliares Antibióticos (colangitis) UDCA con eficacia cuestionable (de 15 a 20 mg/kg/día)	Corticoides	
Tratamiento de rescate (empírico)	MMF por AZA Cambiar el ICN Rapamicina	MMF por AZA Rapamicina				
Desenlaces	Sobrevida a cinco años: de 86 a 100% Falla injerto: de 8 a 50% Re-THO: de 33 a 60% Recurrencia de la HAI en hígado con THO: de 33 a 100%	Remisión bioquímica: 86% Re-THO: 8% Sobrevida del paciente: 95%	Riesgo de pérdida del injerto: 1.3%	Se puede requerir otro THO Tasa de recurrencia: 27% Sobrevida: 39 meses sin THO Falla del injerto: 48.7% Otro THO: de 20 a 43% de pacientes		

HAI: hepatitis autoinmunitaria; THO: trasplante hepático ortotópico; ALT: alanina aminotransferasa; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato de mofetilo; ICN: inhibidor de calcineurina; UDCA: ácido ursodesoxicólico; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; ANA: anticuerpos antinucleares; anti-SMA: anticuerpos antimúsculo liso; anti-LKM-1: anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado-riñón; GST-T1: anticuerpos específicos del donante contra la enzima glutatión S-transferasa T1; CBP: colangitis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; FA: fosfatasa alcalina; LSN: límite superior normal; GGT: gamma glutamil transferasa; LSN: límite superior normal; re-THO: retrasplante hepático ortotópico. Modificado de las referencias 1, 6, 8, 10, 12 y 14.

## Recurrencia de la colangitis biliar primaria

Es frecuente, con una incidencia de recurrencia a cinco años de 22%; sin embargo, puede ser infradiagnosticada si no se evalúan las biopsias, ya que la mayoría de los pacientes no presentan anomalías bioquímicas.<sup>2,14</sup> Se considera que la media de tiempo para la recurrencia luego del THO es de 4.4 años (rango de 3.4 a 5.1 años).<sup>14</sup>

Los factores de riesgo para recurrencia son controversiales, pero se consideran la discordancia de HLA-DR (más alto) y la discordancia de HLA-B (más bajo). En cuando a la inmunosupresión, el tacrolimus se asocia más a esta patología en algunos reportes, pero también se ha descrito que los niveles bajos de tacrolimus durante el primer año del THO pueden ser un factor. En un metaanálisis reciente que evaluó a 1 766 pacientes e incluyó 440 eventos el tacrolimus no fue un factor de riesgo (cociente de riesgo [HR, por sus siglas en inglés] 1.90; de 0.82 a 4.38).<sup>2</sup> El uso de micofenolato de mofetilo (HR 1.21; de 0.54 a 2.67), azatioprina (HR 0.73 [0.46, 1.16]) y ciclosporina (HR 0.47; de 0.20 a 1.12) no fue un factor de riesgo. Se ha considerado también que la presencia de algún episodio de rechazo podía ser un factor, pero en un metaanálisis se obtuvo un HR de 1.00 (de 0.76 a 1.30); sin embargo, la presencia de múltiples episodios de rechazo sí fue significativa (HR 2.07; de 1.27 a 3.37).<sup>2</sup> Se había reportado que la puntuación del modelo de enfermedad hepática terminal era un factor de riesgo, pero no fue significativo (HR 0.98; de 0.93 a 1.05).<sup>2</sup> El uso a largo plazo de esteroides, la mayor edad del donante y el receptor, la disparidad de género, la colestasis grave a tres meses y los valores de alanina aminotransferasa > 50 a los seis meses<sup>10</sup> también deben ser considerados.

Los criterios de diagnóstico se parecen mucho a los criterios antes del THO (cuadro 20-1). Se considera que dos de cuatro criterios pueden conducir a un diagnóstico probable y que tres de cuatro pueden llevar a un diagnóstico definitivo; sin embargo, puede ser que las inmunoglobulinas y los anticuerpos antinucleares estén persistentemente elevados luego del trasplante, por lo que en ocasiones no suelen ser los mejores marcadores para el diagnóstico<sup>14</sup> y se debe recurrir a los hallazgos de patología. Hay que recordar que es importante excluir la presencia de rechazo agudo *vs.* crónico, la hepatitis viral y la lesión asociada al consumo de drogas.<sup>14</sup>

En cuanto a la terapia preventiva con ácido ursodesoxicólico (UDCA), se observó que puede mejorar las pruebas de funcionamiento hepático, pero no hay un impacto en la sobrevida,<sup>14</sup> y en un análisis posterior no se apreció correlación entre el uso de UDCA y la recurrencia de CBP en un estudio;<sup>2</sup> no obstante, los datos publicados por el *Global PBC Study Group* indican que el uso preventivo de UDCA llevó a una ganancia de 2.3 años (intervalo de confianza 95% de 1.3 a 3.3) en la sobrevida en un periodo de 20 años.<sup>15</sup> Se ha estipulado que el meca-

nismo asociado a la acción preventiva podría ocurrir al restaurar la expresión defectuosa del intercambiador del anión cloro–bicarbonato en los colangiocitos, mecanismo que contribuye a preservar la barrera de bicarbonato y con esto a proteger de la senescencia a las células biliares epiteliales.<sup>15</sup>

## **COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA**

Es una enfermedad que afecta principalmente a los hombres adultos jóvenes y se caracteriza por una inflamación difusa en el árbol biliar intrahepático y extrahepático.<sup>14</sup> El diagnóstico se basa en la evidencia en estudios de imagen, como resonancia magnética o endoscopia de las zonas de estenosis múltiples. El THO se produce en asociación a cirrosis biliar, episodios de colangitis grave recurrente, prurito intratable o malignidades hepatobiliares (carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma).<sup>14</sup> Se considera que contribuye con menos de 5% de los THO en Europa (de 1988 a 2009).<sup>14</sup> La sobrevida después del trasplante a 1, 5 y 10 años es de 87.2, 78.2 y 70.3, respectivamente.

### **Recurrencia de colangitis esclerosante primaria**

La incidencia de recurrencia a cinco años es de 8.6 a 27%<sup>1</sup> y a 10 años es de 20 a 25%,<sup>14</sup> y se incrementa con el paso del tiempo. Se ha reportado hasta 36% de estenosis biliares en un lapso de ocho años de seguimiento, y se estima que el tiempo medio del THO en el momento del diagnóstico es de 4.6 años luego del THO.<sup>14</sup>

El diagnóstico se parece al cuadro previo al THO (cuadro 20–1), pero los criterios no están validados para esta población.<sup>10</sup> Se debe recordar la exclusión de otros diagnósticos, como trombosis de la arteria hepática, rechazo ductopénico crónico, estenosis de las anastomosis, estenosis no anastomóticas (< 90 días del THO) y la incompatibilidad ABO.<sup>10,14,16</sup>

Los factores de riesgo son controvertidos e incluyen el sexo masculino, la edad temprana en el momento del THO, la presencia de HLA–DRB1\*08, la presencia de rechazo agudo (HR 1.37 [0.9, 2.03]), la puntuación alta del modelo de enfermedad hepática terminal (HR 1.05 [1.02, 1.08]), los criterios extendidos en el donante, la edad del donante (HR 1.01 [0.90, 1.14]), la infección por citomegalovirus luego del THO (donante vivo), la colectomía antes del THO (HR 0.59 [0.37, 0.96]), la enfermedad inflamatoria intestinal activa (HR 1.58 [0.98, 2.54]) y el uso prolongado de esteroides, que pueden estar involucrados;<sup>2</sup> sin embargo, se requieren más datos. La presencia de colangiocarcinoma (HR 3.42 [1.88, 6.21])

se ha comentado como un factor de riesgo y se considera que incluso los cambios previos al THO (quimioterapia) que producen alteraciones en la arteria hepática nativa podrían contribuir a una esclerosis secundaria, lo que dificultaría distinguirlo de una enfermedad recurrente.<sup>2</sup>

## **SÍNDROMES DE SOBREPOSICIÓN**

Existen pocos datos en relación con la recurrencia, que se ha estimado que puede ser de 53% a cinco años y de 69% a 10 años.<sup>10</sup> No existen definiciones estrictas, pero los síndromes de sobreposición representan las características combinadas de HAI con CBP o CEP. Debido a que este conjunto de enfermedades son poco frecuentes se cuenta con un área de oportunidad para la realización de ensayos aleatorizados y controlados. En muchas situaciones el tratamiento se transpola del trasplante hepático ortotópico y puede llegar a ser empírico y guiado por la experiencia del médico de trasplantes. Sin embargo, a pesar de la terapia agresiva, una proporción significativa de pacientes con síndrome de sobreposición desarrollan enfermedad progresiva, por lo que se requiere un nuevo THO.

### **Recurrencia del síndrome de sobreposición**

La recurrencia de la enfermedad después del trasplante se manifiesta como una o ambas de las manifestaciones patognomónicas de las patologías primarias. Montañó L. y col.<sup>17</sup> describieron su experiencia en pacientes con estos síndromes y un trasplante, e informaron que estos pacientes tuvieron un inicio más temprano y una mayor frecuencia de recurrencia, en comparación con los que recibieron trasplante hepático por cualquiera de las enfermedades inmunitarias. Los datos sugieren que los síndromes por sobreposición representan el extremo más grave del espectro de la enfermedad autoinmunitaria y que son más propensos a manifestarse en el injerto.

## **CONCLUSIONES**

La recurrencia de la enfermedad autoinmunitaria existe, es posible y condiciona morbilidad y mortalidad, que se observan principalmente por la mayor sobrevida que tienen los pacientes. Es indispensable tener en cuenta estos diagnósticos y realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo para poder determinar las intervenciones necesarias.

## REFERENCIAS

1. **Visseren T, Darwish Murad S:** Recurrence of primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis and auto-immune hepatitis after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:187–198.
2. **Chen C, Ke R, Yang F, Cai Q, Liu J et al.:** Risk factors for recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation: a meta-analysis. *Medicine* 2020;99:e20205.
3. **González IA, Hartley CP, Nalbantoglu Ilk:** Recurrent autoimmune hepatitis and *de novo* autoimmune hepatitis in the liver allograft. *Am J Clin Pathol* 2021;155:435–445.
4. **De Martin E, Coilly A, Chazouillères O, Roux O, Peron JM et al.:** Early liver transplantation for corticosteroid non-responders with acute severe autoimmune hepatitis: the SUR-FASA score. *J Hepatol* 2021;74:1325–1334.
5. **Beal EW, Black SM, Michaels A:** Autoimmune hepatitis in the liver transplant graft. *Clin Liver Dis* 2017;21:381–401.
6. **Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP et al.:** Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;72:671–722.
7. **Heinemann M, Adam R, Berenguer M, Mirza D, Malek HSA et al.:** Long-term survival after liver transplantation for autoimmune hepatitis: results from the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2020;26:866–877.
8. **Harputluoglu M, Caliskan AR, Akbulut S:** Autoimmune hepatitis and liver transplantation: indications, and recurrent and *de novo* autoimmune hepatitis. *World J Transplant* 2022; 12:59–64.
9. **Montano AJ, Ronca V, Ebadi M, Hansen BE, Hirschfield G et al.:** Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. *J Hepatol* 2022;77:84–97.
10. **Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, Soin AS:** Long-term management of the adult liver transplantation recipients. *J Clin Exp Hepatol* 2021;11:239–253.
11. **Kalra A, Burton JR, Forman LM:** Pro: steroids can be withdrawn after transplant in recipients with autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2018;24:1109–1112.
12. **Ibáñez SL, Salcedo M, Vaquero J, Bañares R:** *De novo* autoimmune hepatitis after liver transplantation: a focus on glutathione S-transferase theta 1. *Liver Transpl* 2017;23:75–85.
13. **Choudhary NS, Saigal S, Gautam D, Saraf N, Soin AS:** *De novo* autoimmune hepatitis after living donor liver transplantation: a series of 4 cases. *J Clin Exp Hepatol* 2018;8:314–317.
14. **Dumortier J, Conti F, Scoazec JY:** Posttransplant immune-mediated cholangiopathies. *Curr Opin Gastroenterol* 2022;38:98–103.
15. **Corpechot C:** The revival of preemptive UDCA therapy in liver transplant recipients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45:101679.
16. **Krok KL, Cárdenas A, Thuluvath PJ:** Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2010;14:359–371.
17. **Montano LAJ, Bhanji RA, Wasilenko S, Mason AL:** Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:485–500.



---

## Recurrencia después del trasplante: desde enfermedad por hígado graso asociado a disfunción metabólica hasta hepatitis virales

---

*Mauricio Castillo Barradas*

### INTRODUCCIÓN

Las principales causas de morbimortalidad a largo plazo o tardías de los pacientes que tuvieron un trasplante de hígado son las enfermedades cardiovasculares (12.2%), las neoplasias malignas *de novo* (18.7%), la enfermedad renal crónica (4.3%), las infecciones (15.9%) y las causas hepáticas, como la recurrencia de enfermedades pretrasplante (23.9%) que los llevó en un principio a la cirrosis.<sup>1</sup>

En este capítulo se abordan las distintas enfermedades que son causa de cirrosis hepática y que llevan al paciente a la necesidad de un trasplante, y que pueden recurrir tras el trasplante hepático (TH), como son la enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés), la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), la hepatitis autoinmunitaria (HAI), la colangitis biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante primaria (CEP), el consumo de alcohol y el carcinoma hepatocelular (CHC).

### ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO ASOCIADO A DISFUNCIÓN METABÓLICA

La MAFLD se puede presentar en los pacientes que fueron trasplantados, sea por recurrencia (cuando la MAFLD fue la causa que llevó al paciente a la cirrosis

hepática y al trasplante) o por una situación *de novo* (cuando la etiología de la cirrosis y la causa del trasplante son otras, pero el paciente desarrolla MAFLD después del trasplante).

En una revisión sistemática y un metaanálisis reciente cuyo objetivo fue identificar la incidencia y los factores de riesgo de enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD)/esteatohepatitis no alcohólica (NASH) se incluyeron 17 estudios con 2 378 pacientes, y se encontró que la recurrencia de NASH a uno, tres y cinco años fue de 53, 57.4 y 38%, respectivamente, y que para la NASH *de novo* fue de 13, 16 y 17%, respectivamente. Además, se reportó que la NAFLD/NASH después de TH se asocia con factores de riesgo metabólicos y que los predictores independientes más consistentes son el índice de masa corporal y la hiperlipidemia.<sup>2</sup> Esto es de suma importancia, ya que los pacientes con cirrosis relacionada con MAFLD se consideran con mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares antes y después del trasplante y probablemente mayor progresión de la fibrosis postrasplante. La NASH recurrente puede ser más agresiva en términos de progresión de la fibrosis que la enfermedad por hígado graso no alcohólico *de novo*.<sup>3</sup>

En otro metaanálisis que tuvo el objetivo de realizar un análisis de supervivencia dependiente del tiempo entre los receptores de TH con y sin NASH se mostró que los pacientes que se someten a TH por cirrosis por NASH tienen tasas de complicaciones, supervivencia general y supervivencia del injerto comparables con las de los pacientes sin NASH; sin embargo, los pacientes con NASH con una puntuación del modelo de enfermedad hepática terminal más alta deben ser evaluados cuidadosamente para optimizar los resultados después del TH.<sup>4</sup>

En un metaanálisis que incluyó 12 estudios con 2 166 pacientes sometidos a biopsia hepática luego del trasplante la prevalencia de NAFLD *de novo* fue de 26%. Las prevalencias más altas de NAFLD *de novo* se encontraron en los pacientes con TH por cirrosis alcohólica (37%) y cirrosis criptogénica (35%), y en los pacientes que tomaban tacrolimus (26%).

Los pacientes sometidos a TH son más propensos a experimentar diabetes mellitus (DM), hipertensión o dislipidemia, que son elementos importantes para el desarrollo de NAFLD. La fibrosis se encontró en 3.3 a 52% y la NASH en 1 a 32% de los casos.<sup>5</sup>

Para valorar la recurrencia de la NAFLD y su curso clínico después del TH se realizó un estudio en el que se encontró esteatosis en 87.5% de los casos, fibrosis avanzada en 26.8% y cirrosis en 5.4%; 32 pacientes fallecieron con cáncer como principal causa de mortalidad (25%), complicaciones infecciosas (25%) y enfermedad cardiovascular (21.9%). Sólo 9% de las muertes fueron atribuibles a la cirrosis del injerto.<sup>6</sup>

Los pacientes con NAFLD *de novo* tienen una alta prevalencia de DM (51.2 vs. 30.5%), obesidad (48.8% vs 9.9%), síndrome metabólico (74.4 vs. 29.8%),

eventos cardiovasculares (34.9% vs 7.9%) y neoplasias sólidas malignas *de novo* (30.2 vs. 11.9%).<sup>7</sup>

Los potenciales factores de riesgo para la ocurrencia *de novo* o recurrencia de MAFLD se pueden dividir de la siguiente manera.<sup>8</sup>

## Factores de riesgo pretrasplante

- Comorbilidades cardiometabólicas (obesidad pretrasplante, obesidad sarcopénica, DM tipo 2, dislipidemia aterogénica, hipertensión y síndrome metabólico).
- Factores relacionados con el estilo de vida (dieta, sedentarismo y tabaquismo).
- Otras características del paciente (edad, sexo, etnia, NASH preexistente y alcoholismo).
- Enfermedad hepática o infección por el virus de la hepatitis C, o ambas, microbiota intestinal y genética (variantes genéticas PNPLA3, TM6SF2 u otros polimorfismos relacionados con la NAFLD).

## Factores de riesgo postrasplante

- Dieta y estilo de vida que condicionan aumento de peso, obesidad sarcopénica, DM y síndrome metabólico postrasplante.
- Fármacos inmunosupresores (esteroides, inhibidores de la calcineurina y sirolimus).
- Factores de riesgo relacionados con el donante (p. ej., variantes genéticas PNPLA3, TM6SF2 u otros polimorfismos relacionados con la NAFLD).

El enfoque terapéutico de los pacientes con MAFLD después de un TH está dirigido al manejo de las comorbilidades cardiometabólicas, la inmunosupresión personalizada, los cambios en el estilo de vida y la farmacoterapia para MAFLD. La piedra angular del manejo son los cambios en el estilo de vida: ejercicio aeróbico moderado, dieta mediterránea, suspensión del tabaquismo y limitación del consumo de grasas saturadas, carnes rojas y procesadas, carbohidratos refinados, azúcar —fructosa en particular— y bebidas azucaradas. En los pacientes con riesgo cardiovascular elevado hay que considerar el uso de estatinas y tratar los factores de riesgo cardiometabólicos específicos, como la DM (considerar los agonistas del receptor GLP1, los inhibidores SGLT2 o la pioglitazona si no hay antecedentes de insuficiencia cardíaca), la obesidad (pérdida de 10% del peso corporal total con dieta hipocalórica, farmacoterapia por ejemplo, agonistas del

receptor GLP1 y cirugía bariátrica en pacientes seleccionados con obesidad grave), la hipertensión (inhibidores del sistema renina–angiotensina–aldosterona o bloqueadores de los canales de calcio) y dislipidemia (estatinas con o sin fibratos).<sup>8</sup>

En cuanto a la inmunosupresión, hay que considerar los riesgos específicos del fármaco en los eventos cardiovasculares, la dislipidemia, la hipertensión o la DM. En general se debe considerar la disminución de la dosis de inhibidores de calcineurina (evitar el tacrolimus y elegir una ciclosporina si el control glucémico es deficiente) y agregar ácido micofenólico o esteroide sólo por periodos cortos.<sup>9</sup>

## INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Cuando un paciente con cirrosis hepática por VHB virémico recibe un trasplante la recurrencia de la infección es universal e incluso puede ser grave, por lo que se consideraba que la infección por VHB es una contraindicación para el trasplante. Fue con la introducción de la gammaglobulina hiperinmunitaria antihepatitis B y los antivirales inhibidores de la transcriptasa reversa, como los análogos de nucleótidos, que se permitió que estos pacientes fueran trasplantados con excelentes resultados, equiparables a los de otras etiologías. Los niveles altos del DNA del VHB (> 100 UI/mL) en el momento del trasplante son el principal factor determinante en la recurrencia de la infección por VHB.<sup>10</sup>

Es de suma importancia que los pacientes con cirrosis hepática por VHB que se encuentran en la lista de espera reciban tratamiento para el VHB con análogos de nucleótidos potentes, como entecavir, tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida, para que la carga viral sea indetectable y así se reduzca el riesgo de recurrencia postrasplante. Los pacientes deben permanecer en terapia antiviral de por vida para prevenir la recurrencia.<sup>11</sup>

La combinación de un análogo de nucleótidos más inmunoglobulinas antihepatitis B (cuyas dosis y tiempo de administración se pueden individualizar y ajustar de acuerdo al riesgo de recurrencia, para brindar dosis de 800 a 10 000 UI en la fase anhepática del transoperatorio y continuar la administración diaria de dosis semejantes durante siete días después del trasplante, seguida de la administración semanal de dosis de 200 a 10 000 UI durante el primer mes, y de 800 a 10 000 UI una vez al mes de forma indefinida) en el paciente que fue trasplantado, con el fin de lograr la supresión de la carga viral del DNA–VHB y los títulos de anticuerpos antihepatitis B mayores de 100 UI/L, ha demostrado evitar la infección del injerto en 90 a 100% de los pacientes, y mejorar la tasa de supervivencia a cinco años en 80% de los casos.<sup>12</sup>

Todos los pacientes en lista de espera para ser trasplantados de cualquier otra etiología tienen que estar vacunados contra el VHB para evitar la infección *de*

*novo* por VHB. La hepatitis B *de novo* puede ocurrir en los pacientes que son negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B y reciben un hígado de un donante positivo para anticuerpos contra el núcleo de la hepatitis B. Al igual que los pacientes con hepatitis B crónica antes del trasplante, estos pacientes deben recibir medicación antiviral profiláctica a menos que tengan inmunidad nativa (anticuerpos de superficie y núcleo de la hepatitis B positivos) y no debe haber preocupación por la transmisión del virus de la hepatitis B o la pérdida del injerto relacionada en este entorno. El monitoreo sugerido incluye los niveles de DNA del virus de la hepatitis B y el antígeno de superficie cada tres meses durante el primer año y luego cada seis meses.<sup>13</sup>

## INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La reinfección por VHC ocurre en 100% de los pacientes trasplantados con viremia por cirrosis hepática por VHC, los cuales tienen una progresión más rápida a la cirrosis hepática. Los factores de riesgo asociados a una rápida progresión son la raza caucásica, la alta carga viral del VHC en el trasplante, el uso de corticosteroides en dosis altas o las terapias de inducción de inmunosupresión potentes.<sup>13</sup>

La curación de la infección por VHC después del TH ha mejorado de manera significativa la supervivencia después del trasplante al disminuir el riesgo de hepatitis colestásica fibrosante, la fibrosis avanzada y la hipertensión portal.<sup>14</sup>

Lo ideal para evitar la recurrencia de la infección por VHC es que los pacientes puedan ser tratados durante el tiempo que están en la lista de espera, para que al llegar al trasplante tengan una respuesta viral sostenida; sin embargo, a algunos pacientes con enfermedad muy avanzada (puntuación del modelo de enfermedad hepática terminal > 18 o 20) es preferible tratarlos luego del trasplante. Todos los pacientes con trasplante y recurrencia del VHC requieren tratamiento lo más pronto posible (dentro de los primeros tres meses postrasplante) con terapias pangenotípicas, como la combinación de sofosbuvir/velpatasvir o glecaprevir/pibrentasvir durante 12 semanas (el esquema y el tiempo de tratamiento dependerán del grado de avance y las complicaciones de la enfermedad hepática), al mismo tiempo que se monitorean los niveles de inmunosupresores para mantenerlos en niveles óptimos. Con estos fármacos la tasa de respuesta viral sostenida llega a ser cercana a 100% de respuesta viral sostenida.<sup>15</sup>

## HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

Los resultados después del TH para las enfermedades hepáticas autoinmunitarias son buenos, con tasas de supervivencia de aproximadamente 90% al año y de

70% a los cinco años. La recurrencia luego del TH es común y la prevalencia aumenta con el tiempo después del trasplante, por lo que va de 17 a 42% en los pacientes con HAI, de 12 a 30% con CBP y de 12 a 60% con CEP; lo cual tiene un impacto negativo en la calidad de vida, así como en la supervivencia del injerto y del paciente.<sup>16</sup>

Las causas importantes de la disfunción tardía del injerto incluyen la hepatitis autoinmunitaria *de novo* (también conocida como hepatitis de células plasmáticas y hepatitis de aloinjerto posterior al trasplante) y la enfermedad hepática autoinmunitaria recurrente.

### **Hepatitis autoinmunitaria *de novo***

La hepatitis autoinmunitaria *de novo* tiene fuertes características superpuestas con la HAI y se observa en 4 a 7% de los pacientes pediátricos y adultos con trasplante hepático; se presenta en el contexto de un receptor de trasplante de hígado sin antecedentes de HAI que presenta una etiología desconocida de disfunción tardía del injerto. La disfunción tardía del injerto se caracteriza por niveles elevados de aminotransferasas que generalmente ocurren más de dos años después del trasplante y por el descarte de rechazo agudo o crónico, infección por hepatitis B y C, infecciones por el virus de Epstein–Barr y citomegalovirus, problemas vasculares, complicación biliar, toxicidad por fármacos, sepsis, recurrencia de la enfermedad primaria o enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante; la inmunoglobulina G sérica se encuentra elevada y los títulos de autoanticuerpos son positivos —anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado riñón—, los cuales representan hallazgos característicos de la biopsia de infiltrado linfocítico denso en el tracto portal con células plasmáticas y hepatitis de interfase. Los factores de riesgo para que ocurra HAI *de novo* no están del todo claros, pero se han incluido el número de episodios de rechazo agudo, la dependencia de esteroides, el fenotipo del antígeno linfocitario humano (HLA) DR3 y el tratamiento con interferón pegilado para la hepatitis C recurrente en pacientes que contrajeron el virus de la hepatitis C. En cuanto al tratamiento, generalmente responde a los esteroides y la azatioprina (o ácido micofenólico), con reducción de los inhibidores de calcineurina.<sup>17</sup>

### **Hepatitis autoinmunitaria recurrente**

La frecuencia reportada de hepatitis autoinmunitaria recurrente (HAIr) varía considerablemente en un rango de 10 a 68% hasta 10 años después del TH. La frecuencia aumenta con el tiempo, y se ha encontrado en 8 a 12% a un año y de

36 a 68% a los cinco años. El desarrollo de cirrosis y el fracaso del injerto que requieren un nuevo trasplante son poco comunes, pero se ha observado una mayor frecuencia de rechazo agudo y crónico en la HAI que en otras enfermedades hepáticas. La etiología de la HAIr es poco conocida. Se ha debatido la interacción de la autoinmunidad y la alorreactividad, así como la posibilidad de infección por un virus indefinido. No se ha identificado ningún biomarcador diagnóstico específico. Los factores de riesgo que en algunos estudios se han encontrado para la HAIr son los bajos niveles de inmunosupresión, la interrupción temprana de la administración de corticosteroides, la compatibilidad de HLA entre el donante y el receptor para HLA-DR3 o HLA-DR4, la inflamación hepática de moderada a grave en el explante y la inmunoglobulina G alta antes del trasplante.<sup>16</sup>

Para hacer el diagnóstico de HAIr no se cuenta con criterios estandarizados, por lo que se pueden utilizar los criterios serológicos e histológicos de HAI: aumento de las transaminasas séricas, títulos elevados de autoanticuerpos, hipergammaglobulinemia y rasgos histológicos característicos de hepatitis periportal y lobulillar con infiltración linfoplasmocitaria en ausencia de rechazo celular agudo o infección viral.

Como tratamiento se recomienda la administración a largo plazo de glucocorticoides para prevenir el rechazo del trasplante, la pérdida del injerto, la HAIr y la reducción de la supervivencia del paciente y del injerto. Se debe agregar prednisona con azatioprina al inhibidor de calcineurina para lograr la remisión bioquímica en la HAIr o la HAI *de novo*.<sup>18</sup>

## Colangitis biliar primaria

La recurrencia de CBP postrasplante aumenta con los años, de modo que va de 20 a 30% a los 10 años del trasplante y es de hasta 50% a los 20 años. Se han relacionado muchos factores para la recurrencia de CBP, que incluyen la edad joven del donante, la mayor edad del receptor, el largo tiempo de isquemia fría y el régimen de inmunosupresión, ya que el tacrolimus puede acelerar el inicio y la gravedad de la CBP, al tiempo que el uso de ciclosporina se asocia a una recurrencia menor de CBP. El diagnóstico puede ser desafiante, ya que los AMA y la hiperinmunoglobulina M pueden ser detectables después del TH sin enfermedad histológica recurrente. La regla de oro para diagnosticar CBP recurrente es la biopsia hepática.<sup>16</sup>

Parece ser que la administración de ácido ursodesoxicólico después del TH tiene tasas de recurrencia más bajas que en los pacientes que no recibieron ácido ursodesoxicólico después del trasplante (21 vs. 62%;  $P = 0.004$ ),<sup>19</sup> por lo que se recomienda su uso tanto como preventivo como para el tratamiento de la recurrencia de la CBP.<sup>20</sup>

## **Colangitis esclerosante primaria**

Las indicaciones para TH en la CEP son similares a las de otras enfermedades hepáticas crónicas, más colangitis bacteriana recurrente, prurito refractario y colangiocarcinoma hiliar en algunos casos seleccionados. Algunos factores de riesgo asociados a CEP recurrente son el rechazo celular agudo recurrente, la edad más joven del receptor, la relación genética de los donantes, la discrepancia de sexo entre el donante y el receptor y la mayor edad del donante; sin embargo, esto continúa en debate, pues la evidencia no es suficiente.<sup>21</sup>

El diagnóstico de CEP recurrente se asocia a una disminución de la supervivencia del injerto, y no hay un tratamiento establecido ni antes ni después del TH; para su diagnóstico se requiere excluir otras causas de estenosis biliar, como la trombosis o estenosis de la arteria hepática, el rechazo ductopénico, las estenosis no anastomóticas menos de 90 días después del TH, la donación después de la muerte cardiaca, la incompatibilidad por ABO y la infección por citomegalovirus. Los criterios para establecer un diagnóstico de CEP recurrente son la evidencia colangiográfica de estenosis biliares intrahepáticas o extrahepáticas, o ambas, más de 90 días después del TH, diagnóstico histológico con evidencia de colangitis fibrosa, colangitis fibroobliterativa con o sin ductopenia, fibrosis o cirrosis.<sup>16</sup>

El manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal después del trasplante de hígado puede seguir las recomendaciones previas al trasplante de vigilancia endoscópica anual (o bienal en condiciones de remisión completa), con especial atención en el riesgo de colitis infecciosa, la colitis relacionada con micofenolato de mofetilo y la consideración oportuna de colectomía en los casos refractarios. Dada la necesidad terapéutica no satisfecha en los pacientes con CEP en general, se puede especular que la prescripción de ácido ursodesoxicólico se puede considerar después del trasplante para CEP recurrente, pero no existe evidencia suficiente al respecto; además, las complicaciones de estenosis de la vía biliar deben ser tratadas y vigiladas.<sup>21</sup>

## **Consumo de alcohol**

Se ha reportado que después del trasplante hepático entre 16 y 33.8% de los pacientes llegan a consumir alguna cantidad de alcohol, pero sólo de 10 a 18% presentan un consumo nocivo. Se han descrito algunos factores de riesgo de recaída en el consumo de alcohol, como el hecho de no asistir a un programa de rehabilitación en el consumo de alcohol, la duración de la sobriedad (rango < 3 meses a < 1 año), otras comorbilidades psiquiátricas y abuso de sustancias, falta de apoyo social, edad más joven de inicio en el consumo de alcohol, baja motivación para el tratamiento del alcoholismo, tabaquismo activo, mal manejo del estrés,

antecedentes penales e historial de complicaciones en el postrasplante, participación continua en actividades sociales con presencia de alcohol y antecedente de alta frecuencia de recaídas en el consumo de alcohol. Cuantos más factores de riesgo tenga un paciente mayor será el riesgo de recaída del consumo nocivo de alcohol, por lo que es de suma importancia que estos pacientes se encuentren en programas de apoyo social y psiquiátrico bien estructurados y con personal multidisciplinario para disminuir el riesgo de recaída.<sup>9,22</sup>

Los pacientes con trasplante por enfermedad hepática por consumo de alcohol tienen una mayor incidencia de neoplasias *de novo* y de eventos cardiovasculares que los pacientes con trasplante por otras causas de enfermedad hepática (8 vs. 5.3%). También es probable que la incidencia de enfermedad renal crónica, DM, hipertensión y otros componentes del síndrome metabólico pueda ser más alta después del trasplante, por lo que se requiere una mayor vigilancia y una gestión proactiva para mejorar aún más los resultados a largo plazo. También la muerte por causas psicosociales (suicidios) es mayor en este grupo.<sup>23</sup>

## Recurrencia de carcinoma hepatocelular

Lo más importante en el contexto del CHC es la selección adecuada de los candidatos a TH, con el fin de minimizar la recurrencia de CHC, ya que tiene muy mal pronóstico debido a las alternativas terapéuticas tan limitadas. Para disminuir la probabilidad de recurrencia hay que apegarse a los criterios bien establecidos, como son los de Milán; los pacientes que cumplían con estos criterios en el momento del trasplante tenían una supervivencia sin recurrencia de 94.5% a los cinco años, pero los que no cumplían con los criterios de Milán tenían una supervivencia sin recurrencia de 64.1%.<sup>24</sup> Estos pacientes tienen que continuar con vigilancia para detectar de manera temprana lesiones sugestivas de recurrencia de CHC.

En la actualidad no existen evidencias suficientes para decidir el empleo de inmunosupresión específica en los pacientes que fueron trasplantados por CHC; aunque algunos estudios retrospectivos favorecen al uso de inhibidores de la diasa de la rapamicina, en mamíferos las evidencias son escasas. Se recomienda utilizar inhibidores de la calcineurina en niveles < 10 ng/mL de tacrolimus y < 300 ng/m de ciclosporina.<sup>25</sup>

## CONCLUSIONES

La recurrencia de la enfermedad hepática que llevó al paciente a requerir un trasplante hepático es una causa frecuente y creciente de disfunción del aloinjerto

hepático, sobre todo en la MAFLD, ya que se posiciona como una de las principales causas de cirrosis hepática y como indicación para TH. Estos pacientes requieren un seguimiento estrecho para detectar complicaciones relacionadas con el trasplante, la inmunosupresión y la recurrencia de enfermedad hepática infecciosa, metabólica o autoinmunitaria, de consumo de alcohol y de carcinoma hepatocelular a corto y largo plazos. Se necesitan visitas regulares al médico para la detección y la vigilancia de las complicaciones.

## REFERENCIAS

1. **Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK et al.:** Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010;10(6):1420–1427.
2. **Saeed N, Glass L, Sharma P, Shannon C, Sonnenday CJ et al.:** Incidence and risks for nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis post-liver transplant: systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2019;103:e345–e354.
3. **Vallin M, Guillaud O, Boillot O et al.:** Recurrent or *de novo* nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation: natural history based on liver biopsy analysis. *Liver Transpl* 2014;20(9):1064–1071.
4. **Yong JN, Lim WH, Ng CH, Xiao J et al.:** Outcomes of nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation: an updated meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021.
5. **Losurdo G, Castellaneta A, Rendina M, Carparelli S, Leandro G et al.:** Systematic review with meta-analysis: *de novo* nonalcoholic fatty liver disease in liver-transplanted patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:704–714.
6. **Bhati C, Idowu MO, Sanyal AJ et al.:** Long-term outcomes in patients undergoing liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *Transplantation* 2017;101:1867–1874.
7. **Gitto S, de Maria N, di Benedetto F et al.:** *De novo* nonalcoholic steatohepatitis is associated with long-term increased mortality in liver transplant recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:766–773.
8. **Amedeo L, Mantovani A, Petta S, Carraro A, Byrne CD et al.:** Metabolic mechanisms for and treatment of NAFLD or NASH occurring after liver transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18(10):638–650.
9. **Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, Soin AS:** Long-term management of the adult liver transplantation recipients. *J Clin Exp Hepatol* 2021;11(2):239–253.
10. **Adam R, Karam V, Delvart V, O’Grady J, Mirza D et al.:** Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675–688.
11. **Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M et al.:** Documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. *Gastroenterol Hepatol* 2020;43(9):559–587.
12. **Higuera TF, Castro NGE, Velarde RVJA et al.,** Asociación Mexicana de Hepatología: Guía clínica de hepatitis B. *Rev Gastroenterol Méx* 2021;86:403–432.
13. **Cheung A, Levitsky J:** Follow-up of the post-liver transplantation patient. A primer for the practicing gastroenterologist. *Clin Liver Dis* 2017;21:793–813.

14. **Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM et al.:** Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830–836.
15. European Association for the Study of the Liver: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. *J Hepatol* 2020;73:1170–1218.
16. **Montano LAJ, Bhanji RA, Wasilenko S, Mason AL:** Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:485–500.
17. **Edmunds C, Ekong UD:** Autoimmune liver disease post–liver transplantation: a summary and proposed areas for future research. *Transplantation* 2016;100(3):515–524.
18. **Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP et al.:** Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;72(2):671–722.
19. **Bosch A, Dumortier J, Maucort BD, Scoazec JY, Wendum D et al.:** Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol* 2015;63:1449–1458.
20. **Lindor K, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M:** Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69(1):394–419.
21. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatology* 2022:1–4.
22. **Kitajima T, Nagai S, Segal A et al.:** Posttransplant complications predict alcohol relapse in liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2019;26(3).
23. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: management of alcohol–related liver disease. *J Hepatology* 2018;69:154–181.
24. **Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al.:** Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(1):35–43.
25. **Cisneros GLE, González HMS, Moctezuma VC et al.:** II consenso mexicano de carcinoma hepatocelular. Parte II. Tratamiento. *Rev Gastroenterol Méx* 2022;87(3):362–379.



---

## Malignidad *de novo* después del trasplante hepático: prevención y estrategias de manejo

---

Enrique Adames

El trasplante hepático (TH) es el único tratamiento efectivo en los pacientes con enfermedad hepática crónica en estadio terminal y en aquellos con falla hepática aguda grave. En los últimos 25 años se han realizado avances significativos en la técnica quirúrgica, los cuidados postrasplante y la inmunosupresión, por lo que en la mayoría de los centros de trasplante a nivel mundial la supervivencia al año es de 90% y a los cinco años es de 75%. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo no ha cambiado significativamente, en parte debido al incremento de la mortalidad tanto por enfermedad cardiovascular como por cáncer *de novo*.<sup>1,2</sup>

El trasplante confiere un incremento de entre 2 y 4% del riesgo de malignidad de órgano sólido y de hasta 30% del riesgo de malignidad linfoproliferativa, en comparación con la población general. En este contexto, el desarrollo de malignidad *de novo* en los receptores de trasplante hepático se ha relacionado con el estado de inmunosupresión crónica, la edad fisiológica, la infección viral crónica, los estilos de vida, la causa de la hepatopatía y el efecto carcinogénico de ciertos inmunosupresores.<sup>3</sup>

Las malignidades postrasplante se pueden clasificar en tres categorías, según el *Israel Penn International Transplant Tumor Registry*:

- Malignidad *de novo*: malignidades sólidas o hematológicas en pacientes sin antecedentes.
- Recurrencia de malignidad preexistente, la cual fue tratada en el paciente antes del trasplante.
- Malignidad transmitida por el donante al receptor.

## EPIDEMIOLOGÍA

El desarrollo de malignidades después del TH es bien conocido; según el *Scientific Registry of Transplant Recipients*, los receptores de TH tienen 11 veces más riesgo de desarrollar cáncer que la población general. La incidencia acumulada de malignidad *de novo* se incrementa de 3 a 5% entre uno y tres años a 20% a los 10 años y 55% a 15 años después del TH. El riesgo aumenta gradualmente desde el primer año postrasplante y parece alcanzar su pico entre los 6 y los 10 años de seguimiento, siendo mayor en los receptores jóvenes.<sup>4,5</sup> Las malignidades *de novo* son una de las principales causas de mortalidad tardía en los receptores de TH; es la segunda causa de muerte en la segunda década después del TH.<sup>4,6</sup>

Sampiao y col. reportaron los resultados de 193 000 adultos receptores de órgano sólido registrados en la *United Network for Organ Sharing Database*. De 43 106 TH 1 923 (4.5%) desarrollaron malignidad *de novo*, para una incidencia de 11 por 1 000 personas/año. El tipo de cáncer con la mayor incidencia individual lo constituyeron los trastornos linfoproliferativos postrasplante (2.44/1 000 personas/año), seguidos por el cáncer de pulmón (2.18/1 000 personas/año), aunque grupalmente el cáncer del tracto gastrointestinal (incluidos el cáncer hepático y el cáncer colorrectal) tuvo la mayor incidencia (2.59/1 000 personas/año). En el análisis ajustado definieron que la edad > 39 años, el sexo masculino, la raza blanca y el uso de inducción se asociaron independientemente a un incremento del riesgo de malignidad postrasplante.<sup>7</sup>

Similar a lo reportado en los registros estadounidenses, también se ha descrito un incremento del riesgo de malignidad después del TH, en comparación con la población general de otros países, como Canadá (incidencia de 2.5), Finlandia (incidencia de 2.6), Japón (incidencia de 1.8) y Corea (incidencia de 7.7).<sup>8</sup>

## MECANISMOS Y FACTORES DE RIESGO

Los mecanismos relacionados con una mayor incidencia de malignidad en los receptores de TH incluyen procesos biológicos multifactoriales. En este grupo de pacientes los principales factores involucrados en la carcinogénesis son la edad, las infecciones por virus oncogénicos y el tratamiento inmunosupresor.<sup>9</sup>

### Inmunosupresión

La inmunodeficiencia adquirida en los receptores de TH secundaria a la inmunosupresión crónica ocasiona que la inmunovigilancia tumoral sea defectuosa, de

manera que se produce un incremento descontrolado de la proliferación de células tumorales, con la consiguiente diseminación del cáncer, que da como resultado la enfermedad en estadios avanzados en el momento del diagnóstico. Además, se han demostrado varios mecanismos que incrementan la transformación neoplásica, incluyendo la inducción de la resistencia a la insulina y los efectos carcinogénicos directos. El uso de inmunosupresores, como los inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTORi, por sus siglas en inglés), se ha asociado a tasas bajas de malignidad postrasplante, y puede tener un papel protector en la reducción de la incidencia de malignidad en un futuro, especialmente durante el primer año postrasplante. A pesar de estos potenciales efectos los datos reportados muestran que todos los inmunosupresores pueden aumentar el riesgo de malignidad *de novo* después del TH (MDNDTH), incluidos los mTORi. Por lo tanto, es recomendable mantener la inmunosupresión al mínimo nivel posible.<sup>10</sup>

## Infecciones virales

Los receptores de TH crónicamente inmunosuprimidos son susceptibles de desarrollar infecciones virales, algunas específicamente oncogénicas. El virus de Epstein–Barr se asocia a trastornos linfoproliferativos postrasplante, el virus del papiloma humano a cáncer cervicouterino y el cáncer de vagina o de ano y el virus del herpes humano tipo 8 se relacionan con el sarcoma de Kaposi.<sup>11</sup>

## Factores de riesgo

En el análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de MDNDTH se ha demostrado que la colangitis esclerosante primaria (HR 2.62; intervalo de confianza [IC] 95% de 1.5 a 4.56), la cirrosis por alcohol (HR 2.14; IC 95% de 1.22 a 3.73), el tabaquismo (HR 1.72; IC 95% de 1.06 a 2.79) y el incremento de la edad (HR 1.33; IC 95% de 1.05 a 1.66) se asocian significativamente.<sup>12</sup>

## ESTRATEGIAS DE VIGILANCIA POSTRASPLANTE HEPÁTICO

Las estrategias de vigilancia se basan en las experiencias de la población general, pero deben ser individualizadas de acuerdo con cada paciente. Con base en los factores de riesgo identificados previamente en los receptores con MDNDTH, Colmenero y col. propusieron estrategias de tamizaje protocolares para la vigilancia de las neoplasias más frecuentes en dicha población (cuadro 22–1).<sup>10,13</sup>

**Cuadro 22–1. Recomendaciones de tamizaje específicas para receptores de trasplante hepático**

Cáncer	Población en riesgo	Estrategias	Frecuencia
Piel	Todos los pacientes	Examen completo de la piel	Anual
Colon	EII	Colonoscopia	Anual
	PSC		Cada tres a cinco años
	NASH con HCC (> 50 años)		A cinco años
	Todos los otros pacientes		Recomendación en población general
Pulmón	Ex fumador	TC tórax	Anual
Orofaringeo/cabeza/cuello	Ex fumador, VPH orofaríngeo conocido	Examen otorrinolaringológico	Anual
Vulvar, vaginal, cervical	Mujeres	Examen pélvico, PAP con prueba de VPH	Anual: anual x 3, VPH + continua anual, VPH – seguimiento población general
Mama	Mujeres	Mamografía	Anual, recomendación en población general
Próstata	Hombres	PSA	Recomendación en población general
Renal	CCR previo, EPQR, enfermedad de von Hippel–Lindau	TC abdomen	Anual, recomendación en la población general

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; PSC: colangitis esclerosante primaria; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; HCC: hepatocarcinoma; TC: tomografía de tórax; VPH: virus del papiloma humano; TH: trasplante hepático; PAP: Papanicolaou; PSA: antígeno prostático específico; CCR: cáncer de células renales; EPQR: enfermedad poliquística renal.

## MANEJO DE LAS MALIGNIDADES *DE NOVO* DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

El tratamiento de las MDNDTH es un reto. Las decisiones se basan principalmente en el estadio y el tipo de cáncer, el objetivo del tratamiento (curativo *vs.* paliativo) y el efecto del tratamiento en el injerto. Aunque el papel directo de la inmunosupresión todavía no ha sido demostrado en todos los tipos de MDNDTH, el tratamiento inicial de cualquier malignidad en los receptores de trasplante tiene el objetivo de minimizar el régimen inmunosupresor al nivel más bajo posible relacionado con regresión de la lesión.<sup>10</sup>

## Inmunosupresión

### Cáncer de piel de tipo no melanoma y sarcoma de Kaposi cutáneo

El cáncer de piel es una de las malignidades más comunes después del trasplante de órgano sólido y está relacionado con el tiempo de exposición de los agentes inmunosupresores. La prevalencia en los receptores de TH varía entre 1.1 y 30%. Hasta 95% de los casos son carcinomas (células escamosas y basocelular), seguidos de sarcoma de Kaposi y melanoma.<sup>8</sup> En los pacientes receptores de trasplante renal se ha observado una reducción de hasta 50% de la recurrencia del cáncer de piel de tipo no melanoma en los que se modificó la inmunosupresión, sea combinando un inhibidor de calcineurina (ICN) con mTORi o cambiando por completo a un mTORi. En los receptores de TH que han modificado la inmunosupresión a base de mTORi se ha reportado una reducción de la recurrencia del cáncer de piel de tipo no melanoma.<sup>13</sup> El consenso europeo del sarcoma de Kaposi establece que el tratamiento del sarcoma de Kaposi cutáneo después del TH consiste en titular la inmunosupresión al nivel más bajo tolerable y de ser posible cambiar a un mTORi, para así eliminar por completo el ICN y el micofenolato de mofetilo.<sup>14</sup>

### Malignidad de órganos sólidos

Las modificaciones precisas en los esquemas de inmunosupresión no han sido evaluadas en estudios prospectivos aleatorizados y se desconoce el efecto en la evolución, la recurrencia y la aparición de malignidad *de novo*. La reducción del ICN con la adición o cambio total a mTORi en pacientes con malignidad de órganos sólidos se asocia a una disminución de la mortalidad (entre 55 y 75%).<sup>13</sup> En la práctica se acostumbra reducir el ICN y combinarlo con mTORi o basar la inmunosupresión en un mTORi.<sup>10</sup>

### Manejo quirúrgico

En general el manejo quirúrgico de las MDNDTH sigue los mismos principios que en la población general, pero el seguimiento posquirúrgico debe ser más estrecho. Respecto a los efectos negativos en la cicatrización de heridas relacionado con los mTORi se incluyen la edad avanzada, la diabetes mellitus tipo 2, la desnutrición, las dosis altas de mTORi y un mayor estado de inmunosupresión.<sup>8</sup> Las guías del Consenso ILTS–SETH recomiendan que cada caso sea discutido con un equipo multidisciplinario que incluya cirujano de trasplante y oncólogo

**Cuadro 22–2. Tratamiento de las malignidades de novo después de trasplante hepático**

<b>Malignidad</b>	<b>Inmunosupresión</b>	<b>Cirugía</b>	<b>Radioterapia</b>	<b>Quimioterapia</b>	<b>Comentarios</b>
PTLD	Reducir o suspender la IS, iniciar el interferón alfa; si es ineficaz, iniciar quimioterapia	Casos con lesiones únicas localizadas; si es ineficaz, proceder con radioterapia	Casos con lesiones únicas localizadas	Varios regímenes que incluyen CHOP con o sin rituximab	Los antivirales tienen un rol limitado
Cáncer de piel	La información disponible es limitada para recomendaciones específicas. El mTORi se ha asociado a reducción de la incidencia. Evitar la ciclosporina y la azatioprina	Carcinoma de células escamosas: escisión local amplia  Carcinoma de células basales: la escisión quirúrgica es el tratamiento estándar	Carcinoma de células basales: la radioterapia es alternativa en los pacientes ancianos		Tipo superficial: crioterapia, electrocauterio y curetaje
Sarcoma de Kaposi	Reducir o suspender la IS		Radioterapia local para el control de síntomas	Quimioterapia intralesional y sistémica	La profilaxis con ganciclovir puede tener un beneficio potencial en pacientes de alto riesgo
Cabeza y cuello	Los efectos no están claros	Temprano: cirugía  Localmente avanzado: modalidad combinada con radioterapia y quimioterapia	Temprano: radioterapia  Localmente avanzado: modalidad combinada con cirugía, quimioterapia	Usada en enfermedad localmente avanzada, con cisplatino. Se recomienda monitoreo de la función renal	
Cáncer de pulmón	Los efectos no están claros	Temprano: cirugía	Si las comorbilidades impiden un tratamiento quirúrgico óptimo, hacer escisión sublobular y dar radioterapia definitiva	Quimioterapia adyuvante con regímenes de cisplatino junto con quimioterapia paliativa. Se debe valorar el balance entre los be-	

**Cuadro 22–2 (continuación). Tratamiento de las malignidades de novo después de trasplante hepático**

Malignidad	Inmunosupresión	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Comentarios
Cáncer gástrico	Reducir o suspender la IS	El tratamiento estándar es la cirugía radical	Evaluar la quimioterapia perioperatoria mediante equipo multidisciplinario	neficios potenciales y el riesgo de pérdida del injerto Quimiorradioterapia posoperatoria después de la disección D0 o D1 y la resección R1. La quimiorradioterapia adyuvante está indicada en la disección D2	Trastuzumab en combinación con quimioterapia como estándar de tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado HER2 positivo
Cáncer anogenital	Carcinoma <i>in situ</i> : reducción de la IS	Tumores vulvares invasivos: escisión local amplia con linfadenectomía inguinal y tratamiento adyuvante. Cáncer de ano: escisión amplia o quimiorradioterapia	La braquiterapia es una opción atractiva para los pacientes con tumores pequeños	Cáncer de ano: quimiorradioterapia o escisión amplia, con control cuidadoso al usar cisplatino	Tratamientos locales: tratamiento con láser, electrocauterización o terapia tópica con fluorouracilo
Cáncer de mama	Reducción de la IS durante la quimioterapia	Estadio temprano: cirugía seguida de quimioterapia o radioterapia, o ambas, y hormonas	Enfermedad en estadio temprano: aplicar después de la cirugía	Enfermedad en estadio temprano: aplicar después de la cirugía	Enfermedad en estadio temprano: terapia hormonal después de cirugía/quimioterapia/radioterapia
Cáncer de vejiga	No hay recomendaciones publicadas sobre el manejo de la IS. En pacientes con enfermedad localizada se sugiere no modi-	En la enfermedad de bajo grado Ta o T1 la resección transuretral puede ser diagnóstica y terapéutica. La cistectomía radi-		Cáncer de vejiga: la quimioterapia intravesical con epirrubicina parece ser segura; la BCG intravesical es de	

**Cuadro 22–2 (continuación). Tratamiento de las malignidades *de novo* después de trasplante hepático**

Malignidad	Inmunosupresión	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Comentarios
	ficar la IS	cal ofrece la mejor oportunidad para los pacientes con enfermedad invasiva al músculo		alto riesgo de infección sistémica por BCG. Se debe considerar la mitomicina C para pacientes con alto riesgo de recurrencia	
Cáncer de próstata	No hay recomendaciones publicadas acerca del manejo de la IS  Se sugiere la reducción o la suspensión completa de la IS y la sustitución del ICN por mTORi	Cáncer de próstata localizado: la prostatectomía radical es un tratamiento seguro y eficaz	Cáncer de próstata localizado: braquiterapia mediante implantación de semillas o braquiterapia de dosis altas		En caso de cáncer de próstata metastásico se debe administrar terapia hormonal

PTLD: trastorno linfoproliferativo postrasplante; IS: inmunosupresión; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; mTORi: inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos; HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano; BCG: bacilo de Calmette–Guérin; ICN: inhibidor de calcineurina.

médico, para así establecer un plan individualizado y efectivo. Debido a la complejidad del manejo de la inmunosupresión y de la cirugía *per se*, se recomienda que toda cirugía abdominal sea realizada en un centro de trasplante con la participación de un cirujano de trasplante.<sup>13</sup>

En el cuadro 22–2 Shalaby y Burra resumen el tratamiento de las MDNDTH.<sup>10</sup>

## CONCLUSIÓN

Las malignidades *de novo* son de las principales causas de mortalidad tardía después del TH, lo que representa un reto para el sistema de salud. El riesgo de desa-

rollarlas es elevado debido a varios factores, como la terapia de inmunosupresión prolongada. En los últimos años se han sugerido estrategias de tamizaje y vigilancia para las malignidades más frecuentes, que permitan un diagnóstico en estadios tempranos y potencialmente curables. El manejo de las malignidades después del TH deben incluir el abordaje por parte de un equipo multidisciplinario que cuente con especialistas en trasplante.

## REFERENCIAS

1. **Sérée O, Altieri M, Guillaume E, de Mil R, Lobbedez T et al.:** Long-term risk of solid organ *de novo* malignancies after liver transplantation: a French National Study on 11 226 patients. *Liver Transplantation* 2018;24(10):1425–1436.
2. **Hortlund M, Arroyo Mühr LS, Storm H, Engholm G et al.:** Cancer risks after solid organ transplantation and after long-term dialysis. *Int J Cancer* 2017;140(5):1091–1101.
3. **Sherston SN, Carroll RP, Harden PN, Wood KJ:** Predictors of cancer risk in the long-term solid-organ transplant recipient. *Transplantation* 2014;97(6):605–611.
4. **Zhou J, Hu Z, Zhang Q, Li Z, Xiang J et al.:** Spectrum of *de novo* cancers and predictors in liver transplantation: analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients Database. *PLoS ONE* 2016;11(5):e0155179.
5. **Taborelli M, Piselli P, Ettorre GM, Baccarani U, Burra P et al.:** Survival after the diagnosis of *de novo* malignancy in liver transplant recipients. *Int J Cancer* 2019;144(2):232–239.
6. **Daniel KE, Eickhoff J, Lucey MR:** Why do patients die after a liver transplantation? *Clin Transpl* 2017;31(3).
7. **Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV et al.:** Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U. S. National Transplant Database. *Transplantation* 2012;94(10):990–998.
8. **Gallegos OJF, Campsen J:** Transplant-related malignancies. En: Busuttill R, Klintmalm G: *Transplantation of the liver*. 3ª ed. Saunders, 2014.
9. **Campistol JM, Cuervas MV, Manito N, Almenar L, Arias M et al.:** New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev* 2012;26:261–279.
10. **Shalaby S, Burra P:** *De novo* and recurrent malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2020:46–47.
11. **Saha A, Kaul R, Murakami M, Robertson ES:** Tumor viruses and cancer biology: modulating signaling pathways for therapeutic intervention. *Cancer Biol Ther* 2010;10.
12. **Burra P, Rodríguez CK:** Neoplastic disease after liver transplantation: focus on *de novo* neoplasms. *World J Gastroenterol* 2015;21(29):8753–8768.
13. **Colmenero J, Tabrizian P, Bhangui P, Pinato DJ, Rodríguez PML et al.:** *De novo* malignancy after liver transplantation: risk assessment, prevention, and management—Guidelines from the ILTS–SETH Consensus Conference. *Transplantation* 2022;106(1):e30–e45.
14. **Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, Harwood C, Peris K et al.:** Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer* 2019;114:117–127.



---

## Riesgo cardiovascular después del trasplante hepático

---

*Liz Toapanta Yanchapaxi, José de Jesús Rodríguez Andoney,  
Ignacio García Juárez*

### INTRODUCCIÓN

Con el advenimiento de las mejoras en las técnicas quirúrgicas e incluso en los inmunosupresores en el trasplante hepático ortotópico (THO) la sobrevida de los receptores y del injerto se ha extendido. Hoy en día el reto es prolongar la calidad de vida de los receptores, ya que existe una alta incidencia de condiciones que afectan la vida luego de la cirugía.<sup>1</sup>

Los receptores de THO tienen un alto riesgo cardiovascular (CV) debido a la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus (DM),<sup>2,3</sup> y poco a poco los eventos CV, como la enfermedad isquémica cardíaca, la falla cardíaca, el *ictus* y el tromboembolismo, se han convertido en causas importantes de muerte.<sup>4</sup> Se estima que la enfermedad CV contribuye con 40% de las muertes tempranas en los eventos coronarios y no coronarios<sup>5</sup> luego del THO, inclusive se ha reportado que la presencia de enfermedad arterial coronaria de leve a moderada en los pacientes en lista de espera podría limitar la sobrevida o incluso incrementar el riesgo de deterioro clínico.<sup>5</sup>

Un año después del THO los eventos CV se han convertido en una de las mayores fuentes de mortalidad no asociadas al injerto,<sup>6</sup> y se estima que se han incrementado 50% desde 2002, y es que a medida que se incrementa la edad de los receptores también lo hacen las comorbilidades y la carga de enfermedades crónicas.<sup>4</sup>

Sin embargo, no se puede olvidar que los pacientes con enfermedad hepática terminal (EHT) tienen datos de disfunción cardiovascular subclínica (evidenciados como cambios sistémicos hemodinámicos, taquicardia, aumento del gasto

cardiaco y disminución de la resistencia sistémica vascular, entre otros).<sup>4</sup> Además, los pacientes con cirrosis pueden desarrollar cardiomiopatía del paciente con cirrosis (CMC), caracterizada por disfunción cardíaca crónica con disminución de la respuesta de contractilidad al estrés o una alteración de la relajación diastólica con anormalidades electrofisiológicas, o ambas, en ausencia de otros factores de riesgo cardíaco conocidos.<sup>4</sup> Todos los anteriores también pueden contribuir al riesgo CV.

## **RIESGO CARDIOVASCULAR LUEGO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO**

El trasplante en sí mismo es un factor para muerte asociada al riesgo CV; inclusive se ha considerado que éste es un riesgo relativo (2.6) cuando se compara con la población sin THO. El trasplante es una cirugía de alto riesgo que tiene unas altas tasas de muerte cardíaca y de infarto del miocardio posoperatorio.<sup>7</sup>

Entre los factores de riesgo que contribuyen a los eventos adversos se incluyen la edad mayor en el momento del THO, el sexo masculino, la historia de ECV, la historia de THO por esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la DM, la hipertensión arterial luego del THO y la obesidad. Es importante recordar que en las últimas dos décadas la NASH se ha convertido en una causa de EHT y de trasplante cada vez más frecuente.<sup>8-12</sup> Otro factor que contribuye es el uso de inmunosupresores, en particular los corticoides y los inhibidores de calcineurina, que pueden producir desórdenes metabólicos y ganancia de peso<sup>13</sup> (cuadro 23-1).

El riesgo CV a 10 años de eventos luego del THO es de 14 a 64%<sup>6</sup> y puede llegar a ser de 25% en los pacientes con THO por hígado graso (NASH); incluso es mayor en los pacientes que desarrollan un síndrome metabólico luego del THO (39%).<sup>3,13</sup> Se estima que la tasa de síndrome metabólico puede ser del doble de la reportada para la población general, y que el índice de masa corporal tiende a incrementarse e inclusive puede ser mayor que el peso previo al THO a los tres años de la cirugía.<sup>13</sup>

Entre los eventos CV más comunes se encuentran el síndrome coronario agudo (42%), la falla cardíaca congestiva (22%) y el infarto cerebral (11%). Además, se ha reportado enfermedad arterial coronaria *de novo* (2.5%).<sup>14</sup>

### **Eventos adversos mayores tempranos luego del trasplante**

En los análisis realizados por la *United Network for Organ Sharing* se observó que 40% de la mortalidad a 30 días luego del THO se debe a ECV, seguida de

**Cuadro 23-1. Factores de riesgo y sus características luego del trasplante hepático**

Cambios después del trasplante hepático		Estrategias
Factor de riesgo	Prevalencia postrasplante	
Obesidad	De 20 a 40%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educación en cuanto al control de peso</li> <li>• Minimizar el uso de corticosteroides</li> <li>• Considerar la cirugía bariátrica luego de un año del THO (obesidad morbididad, falla al programa de pérdida de peso)</li> </ul>
	De 40 a 60%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio en la inmunosupresión</li> <li>• Considerar el cambio de ciclosporina a tacrolimus en los pacientes con hiperlipidemia refractaria</li> <li>• Los niveles de LDL &gt; 100 mg/dL con o sin hipertrigliceridemia requieren tratamiento</li> <li>• Las estatinas pueden tener interacciones con los ICN (incrementa la concentración de estatinas y el riesgo de rabdomiólisis)</li> <li>• Si se usan estatinas, empezar con dosis bajas y titular el alza bajo monitoreo continuo</li> <li>• Se prefiere el uso de estatinas hidrofílicas, como fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina</li> <li>• En caso usar ezetimiba se debe tener precaución con la ciclosporina, ya que incrementa los niveles de ésta</li> <li>• En la hipertrigliceridemia aislada se puede considerar omega-3</li> <li>• Si se requiere el uso de gemfibrozil o fenofibrato, se debe tener cuidado con el riesgo de toxicidad muscular</li> <li>• Considerar la pérdida de peso, la restricción de la ingesta de sal y al evitación del consumo de tabaco y alcohol</li> </ul>
Dislipidemia	Inmunosupresión:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroides asociados a incremento de los triglicéridos y las LDL</li> <li>• ICN: inhibe la eliminación mediada por el receptor de LDL: la ciclosporina causa más dislipidemia que el tacrolimus</li> <li>• La mTOR incrementa los triglicéridos y las LDL (inhiben la lipoproteína lipasa)</li> </ul>
	De 50 a 80%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se presenta en los primeros 6 meses del THO (predomina entre el primero y el tercer meses)</li> <li>• Se asocia a la inmunosupresión (corticosteroides e ICN)</li> <li>• El tacrolimus se asocia a menos HTA que la ciclosporina</li> <li>• No se ha visto que la mTOR se asocie al desarrollo de HTA</li> </ul>
Hipertensión		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuidado al control de la diabetes y la HAS</li> <li>• Buscar una TA &lt; 130/80 en los pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares</li> <li>• La amlodipina y el mifedipino pueden ser más efectivos, ya que contrarrestan el efecto vasoconstrictivo arterial de ICN</li> </ul>

**Cuadro 23-1 (continuación). Factores de riesgo y sus características luego del trasplante hepático**

Factor de riesgo	Prevalencia posttrasplante	Cambios después del trasplante hepático	Estrategias
Diabetes mellitus	De 20 a 50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antes de un año del THO la actividad de la renina en plasma disminuye en relación con los niveles previos al THO</li> <li>• Antes del THO se puede tener intolerancia a la glucosa (por resistencia periférica, reducción de síntesis de glucógeno, alteración en la oxidación de la glucosa y reducción de la compensación de secreción de células beta)</li> <li>• La DM es mayor en los pacientes con EHT por VHC, hepatopatía por alcohol, NASH o hemocromatosis</li> <li>• La DM antes del THO continuará luego del THO</li> <li>• La DM tiene un riesgo de 1,95 de MACE</li> <li>• La DM luego de un año es más prevalente en los que tienen ECV (64%)</li> <li>• La DM de inicio luego del THO es de 10 a 30%, y se diagnostica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El verapamilo y el diltiazem tienen interacciones con los ICN</li> <li>• La monoterapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede no ser efectiva; se debe considerar si el paciente tiene DM, lesión renal crónica o proteinuria significativa (monitorear el nivel de potasio si se usa junto a tacrolimus)</li> <li>• Se pueden combinar ICN y MMF o cambiar por mTOR para disminuir la HTA</li> <li>• Los inmunosupresores tienen impacto en la sensibilidad a la insulina</li> <li>• Los corticoides producen resistencia a la insulina; incrementan la gluconeogénesis y disminuyen el uso periférico de glucosa; hay que considerar la reducción de dosis, evaluando el riesgo de rechazo vs. el beneficio</li> <li>• Los ICN disminuyen la síntesis de insulina; considerar el cambio de tacrolimus a ciclosporina en pacientes con pobre control glucémico</li> <li>• La meta de hemoglobina glucosilada es &lt; 7%</li> <li>• Monitoreo de la DM cada 3 a 6 meses luego del THO, después a los 12 meses y después cada año</li> </ul>
		<p>por lo menos 45 días luego de la cirugía o cuando se ha llegado a la estabilidad clínica y se asocia con disminución de la sobrevida del injerto</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manejo multidisciplinario</li> </ul>

THO: trasplante hepático ortotópico; MMF: micofenolato de mofetilo; ICN: inhibidor de calcineurina; mTOR: diana de rapamicina en células de mamífero; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensión arterial; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores; EHT: enfermedad hepática terminal; VHC: virus de la hepatitis C; NASH: esteatohepatitis no alcohólica. Modificado y tomado de las referencias 4, 6 y 20 a 23.

infección (28%).<sup>4</sup> Incluso los ECV mayores (MACE, por sus siglas en inglés) que requieren hospitalización son de 8 y 11% a 30 y 90 días.<sup>4</sup> El análisis de la mortalidad (dentro de cuatro meses) por eventos cardíacos puede ser de 0.8 vs. 6.8% en la muerte por causas médicas o quirúrgicas.<sup>15</sup> Entre los factores de riesgo para MACE se considera que la edad > 50 años y la presencia de arritmias intraoperatorias son importantes.<sup>15</sup>

En el lapso menor de un año las complicaciones están asociadas a falla cardíaca y arritmias más que a los infartos del miocardio. Es así que a 90 días del THO la fibrilación auricular puede ser de 43%, la falla cardíaca de 24% y los infartos de 7%.<sup>4</sup>

Esto se ha asociado a las implicaciones cardiovasculares inmediatas en la hemodinámica luego del THO, en especial en el incremento de la precarga y la poscarga cardíaca.<sup>4,16</sup> En los pacientes con CMC se puede observar como falla cardíaca, evidenciada como edema pulmonar.<sup>4</sup> Durante la primera semana luego del THO entre 10 y 50% de los pacientes pueden tener evidencia clínica o radiográfica de edema, el cual tiende a resolverse en los siguientes días;<sup>4,16</sup> aun así, la mortalidad peritrasplante puede ser de 5% y estar asociada a falla cardíaca (razón de momios 15.1; intervalo de confianza 95% de 1.76 a 129.62), lo cual puede condicionar una mayor estancia en terapia intensiva y el uso de diálisis.<sup>16</sup>

La falla cardíaca constituye la segunda causa más común de ECV luego del THO. Se presenta hasta en 28% de los pacientes (en los primeros 90 días del THO) y puede llevar a hospitalizaciones con una mortalidad de hasta 15%.<sup>6</sup> En el posquirúrgico la falla cardíaca con fracción de eyección preservada es de 3 a 43%, según la definición de disfunción diastólica revisada.<sup>6</sup> Los potenciales receptores cuentan con un ecocardiograma para detectar la disfunción diastólica o sistólica, o incluso una obstrucción del flujo de salida,<sup>6</sup> y se deberá estudiar una CMC sobre todo en los pacientes con NASH, EHT por alcohol, hepatitis C o hemocromatosis.<sup>6</sup>

En cuanto a las anomalías en el electrocardiograma de los pacientes que van a un THO, se puede apreciar una prolongación del intervalo QT, que a su vez es un criterio que se asocia a CMC.<sup>17</sup> Esta prolongación es importante, ya que se relaciona con un riesgo fatal de arritmias. Con el THO se puede reducir la prolongación del intervalo QT; sin embargo, ésta puede no regresar a la normalidad (QTC > 440 msec).<sup>17</sup> En estos pacientes se deben evaluar las potenciales causas reversibles, como los medicamentos o las alteraciones de los electrolitos. En este estudio también se pueden observar cambios asociados a isquemia, los cuales se han asociado a la mortalidad a un año (cociente de riesgos 2.91; intervalo de confianza 95% de 1.43 a 5.92;  $p = 0.003$ ).<sup>7</sup>

La arritmia más frecuente es la fibrilación atrial en el periodo temprano después del THO (30 días luego de la cirugía), con un tasa de 43%.<sup>6</sup> En un estudio se reportó que la fibrilación auricular estaba presente en 33% de los pacientes con

un MACE dentro de los 90 días siguientes al THO,<sup>6</sup> es una causa de rehospitalización y hasta 6% de los receptores pueden tener un paro cardíaco.<sup>6</sup> Se considera que los cambios hemodinámicos del THO y los cambios después del THO pueden desencadenar el desarrollo de taquiarritmias, en particular ante una CMC.<sup>4</sup> En estas situaciones se recomienda evitar grandes fluctuaciones en la precarga, así como prevenir los extremos en la poscarga (con el fin de prevenir la falla cardíaca y las arritmias);<sup>4</sup> si bien el THO tiende a mejorar los desenlaces de una CMC, aún se desconoce el plazo exacto para la mejoría, pero se estima que se requiere un mínimo de seis meses para la mejora de la disfunción diastólica y de la prolongación del intervalo QT.<sup>4</sup>

## **Enfermedad cardiovascular a largo plazo en el receptor**

En el caso de la enfermedad a largo plazo el riesgo CV se asocia a factores que se pueden apreciar en la población general.<sup>4</sup> En este caso la enfermedad arterial coronaria, la aterosclerosis, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, la DM y la insuficiencia renal se vuelven claves.

En cuanto a los eventos cardíacos adversos, en una serie de 389 pacientes con evaluación antes y luego de un año del THO se observó que los factores predictores de síndrome coronario agudo son la edad, la historia de enfermedad arterial coronaria y el uso de vasopresores antes del THO. En un análisis multivariado tanto el modelo para enfermedad hepática en etapa terminal como la lesión renal aguda fueron factores de riesgo para la mortalidad global asociada a eventos cardiovasculares.<sup>18</sup>

En un estudio de tres años se sugirió que la mediana de mortalidad CV a tres años fue de 10%, y que entre 5 y 10 años puede llegar a ser de 8 a 20%.<sup>4</sup> Otros datos acerca de los factores asociados a un MACE en una muestra de 32 000 pacientes con un seguimiento de 10 años mostraron que la edad > 65 años, la cirrosis etílica, la NASH, la insuficiencia renal previa al THO, el *ictus* y la fibrilación atrial<sup>19</sup> son factores de riesgo. La sobrevida a un año ante la presencia de MACE puede ser de 79 vs. 88% en los que no tienen MACE;<sup>19</sup> un MACE temprano es un predictor también temprano de la mortalidad.

Con el paso del tiempo se ha considerado que la etiología de la EHT también tiene un papel importante. En los pacientes con THO por NASH se ha reportado que la mortalidad asociada a ECV a corto y largo plazos está incrementada (cociente de riesgos 1.42; intervalo de confianza 95% de 1.07 a 1.41),<sup>3</sup> y se ha observado que, aunque estos pacientes tengan un control de los factores de riesgo metabólicos, tienen una razón de momios de 4.1 para el riesgo NASH y a uno y tres años del THO tienen un riesgo de ECV de 15 a 19%.<sup>4</sup> Se ha planteado el uso de escalas de riesgo para determinar la mortalidad CV luego del THO, las cuales han

involucrado variables como la edad > 55 años, el sexo masculino, la DM y la falla renal (tasa de filtración glomerular < 60).<sup>3</sup>

## CONCLUSIONES

Gracias a la mayor supervivencia observada, en los pacientes con trasplante los factores de riesgo cardiovascular pretrasplante y postrasplante se convierten en elementos importantes a considerar, y requieren que los médicos cuenten con entrenamiento para su manejo, ya que la detección oportuna, la modificación de los factores de riesgo e incluso una inmunosupresión a la medida pueden mejorar el manejo y finalmente la calidad de vida.

## REFERENCIAS

1. **Izzy M, vanWagner LB, Lee SS, Altieri M, Angirekula M et al.**: Understanding and managing cardiovascular outcomes in liver transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2019;24:148–155.
2. **Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J**: Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:901–906.
3. **VanWagner LB, Lapin B, Skaro AI, Lloyd JDM, Rinella ME**: Impact of renal impairment on cardiovascular disease mortality after liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:2575–2583.
4. **Kim NG, Sharma A, Saab S**: Cardiovascular and metabolic disease in the liver transplant recipient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2020;46–47:101683.
5. **Delicce M, Mauch J, Joseph A, Lyu R, Kren H et al.**: Cardiac risk factors limiting survival to liver transplantation in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2022;14:1398–1407.
6. **Aghaullor B, VanWagner LB**: Cardiac and pulmonary vascular risk stratification in liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2021;25:157–177.
7. **Kim KS, Park YS, Moon YJ, Jung KW, Kang J et al.**: Preoperative myocardial ischemia detected with electrocardiography is associated with reduced 1-year survival rate in patients undergoing liver transplant. *Transplant Proc* 2019;51:2755–2760.
8. **Fernberg P, Edgren G, Adami J, Ingvar A, Bellocco R et al.**: Time trends in risk and risk determinants of non-Hodgkin lymphoma in solid organ transplant recipients: NHL risk following solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:2472–2482.
9. **Gadiparthi C, Spatz M, Greenberg S, Iqbal U, Kanna S et al.**: NAFLD epidemiology, emerging pharmacotherapy, liver transplantation implications and the trends in the United States. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8:215–221.
10. **González CA, Olivás MA, Ruiz MJ, Servín RM, Kauffman OE et al.**: Cirrhosis etiology trends in developing countries: transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *Lancet Reg Health Am* 2022;7:100151.
11. **Kanwal F, Kramer JR, Duan Z, Yu X, White D et al.**: Trends in the burden of nonalcoholic fatty liver disease in a United States cohort of veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol*

- 2016;14:301–308.
12. **Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L et al.:** Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;15:11–20.
  13. **Lattanzi B, D'Ambrosio D, Tavano D, Pitoni D, Mennini G et al.:** Weight gain and *de novo* metabolic disorders after liver transplantation. *Nutrients* 2019;11:E3015.
  14. **Chan YC, Yeh CH, Li LC, Chen CL, Wang CC et al.:** Excess risk of major adverse cardiovascular and kidney events after acute kidney injury following living donor liver transplantation. *J Clin Med* 2022;11:3100.
  15. **Eleid MF, Hurst RT, Vargas HE, Rakela J, Mulligan DC et al.:** Short-term cardiac and noncardiac mortality following liver transplantation. *J Transplant* 2010;2010:910165.
  16. **Josefsson A, Fu M, Allayhari P, Björnsson E, Castedal M et al.:** Impact of peri-transplant heart failure & left-ventricular diastolic dysfunction on outcomes following liver transplantation. *Liver Int* 2012;32:1262–1269.
  17. **Sonny A, Ibrahim A, Schuster A, Jaber WA, Cywinski JB:** Impact and persistence of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation. *Clin Transplant* 2016;30:986–993.
  18. **Nicolau RR, Gitman M, Ganier D, Loss GE, Cohen AJ et al.:** Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: a cross-sectional study in 389 consecutive patients. *Liver Transpl* 2015;21:13–21.
  19. **VanWagner LB, Serper M, Kang R, Levitsky J, Hohmann S et al.:** Factors associated with major adverse cardiovascular events after liver transplantation among a national sample. *Am J Transplant* 2016;16:2684–2694.
  20. **Altieri MH, Liu H, Lee SS:** Cardiovascular events after liver transplantation: MACE hurts. *Rev Cardiovasc Med* 2022;23:091.
  21. **Azhie A, Sheth P, Hammad A, Woo M, Bhat M:** Metabolic complications in liver transplantation recipients: how we can optimize long-term survival. *Liver Transpl* 2021;27:1468–1478.
  22. **Becchetti C, Dirchwolf M, Banz V, Dufour JF:** Medical management of metabolic and cardiovascular complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2020;26:2138–2154.
  23. **Brodosi L, Petta S, Petroni ML, Marchesini G, Morelli MC:** Management of diabetes in candidates for liver transplantation and in transplant recipients. *Transplantation* 2022;106:462–478.

---

## Infecciones en el trasplante hepático

---

Irma Hoyo Ulloa, Brenda Gómez Gómez

### EVALUACIÓN PRETRASPLANTE

La evaluación clínica de un paciente antes del trasplante de órganos sólidos se debe centrar en el historial de exposición, el historial de infecciones previas, la realización de cultivos para descartar o confirmar la colonización, la práctica de serologías para determinar la exposición a determinados microorganismos y los antecedentes de vacunación.<sup>1</sup>

Entre los antecedentes importantes del interrogatorio inicial para determinar los estudios a solicitar y los riesgos establecidos se encuentran:

- Viajar, haber vivido o vivir en áreas del mundo con infecciones endémicas únicas (*Strongyloides stercoralis*, *Trypanosoma*, *Schistosoma*, *Leishmania*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Brucella*, *Toxoplasma*, virus de la hepatitis, infecciones por micobacterias) o en áreas con brotes de infección (virus del Nilo Occidental, virus del Zika, inundaciones después de huracanes).
- Exposición a animales, incluyendo gatos, perros, roedores y aves.
- Exposición o consumo de agua de pozo, productos lácteos no pasteurizados o quesos importados (*Brucella*, *Cryptosporidium* o *Listeria monocytogenes*).
- Empleo y pasatiempos que incluyan exposición a la tierra, aves y toxinas (hongos endémicos, micobacterias no tuberculosas).
- Exposición potencial o conocida a la tuberculosis o pruebas previas de esta enfermedad, o ambas.

- Factores de riesgo de infección por VIH, infecciones de transmisión sexual y virus de la hepatitis.
- Presencia de material protésico (prótesis articular, accesos vasculares, marcapasos).
- Otras infecciones activas y previas, y condiciones predisponentes (infecciones del tracto urinario, reflujo vesicoureteral, infecciones por herpes simple, virus de la varicela zoster, infecciones recurrentes del tracto respiratorio, diverticulitis, colecistitis, hepatitis, peritonitis, picaduras de garrapatas, salmonelosis).
- Antecedentes quirúrgicos (esplenectomía, cirugía de senos paranasales, derivación portosistémica).
- Anomalías de las válvulas cardíacas o defectos vasculares (aneurismas) o coágulos.
- Neoplasias malignas, principalmente las de origen infeccioso que pueden reactivarse (carcinoma anogenital debido al virus del papiloma humano, carcinoma nasofaríngeo o linfoma de Burkitt asociado al virus de Epstein–Barr [VEB]).
- Consumo de drogas y alcohol.
- Historial de vacunación.

Se deben realizar estudios de escrutinio (cuadro 24–1) que permitan el uso óptimo de estrategias para prevenir infecciones en el entorno posterior al trasplante hepático (TH). También se recomienda asegurar un esquema de vacunación completo,<sup>2,3</sup> ya que los medicamentos inmunosupresores antirrechazo pueden impedir las respuestas óptimas a la vacunación después del TH (cuadro 24–2). Como regla general, las vacunas vivas se deben evitar en los receptores de trasplantes debido al riesgo de diseminación de la enfermedad.

## **TRASPLANTE HEPÁTICO A PARTIR DE LA ÓPTICA DEL INFECTÓLOGO**

El trasplante hepático se ha consolidado como una opción terapéutica en los pacientes seleccionados con disfunción vital del hígado. Constituye uno de los avances médicos más importantes de los últimos 50 años. La evolución en este campo médico se debe a la confluencia de diversos factores, entre los que destacan un mejor entendimiento del manejo y la procuración de los órganos, y los avances en la técnica quirúrgica y el manejo inmunosupresor, así como en la profilaxis, el diagnóstico y el tratamiento de la patología infecciosa. Todo esto ha permitido una mejor expectativa de vida de los pacientes con TH.

**Cuadro 24–1. Evaluación de laboratorio previa al trasplante para candidatos a trasplante de hígado**

Patógeno	Todos	Vacunar si es seronegativo o no está vacunado	Con factores de riesgo epidemiológico
Citomegalovirus	X		
Virus de Epstein–Barr	X		
Varicela	X	X	
VIH (1 y 2) *	X		
VHB (HBsAg, HBsAb, HBcAb) *	X	X	
VHC *	X		
VHA	X	X	X
<i>Treponema pallidum</i> (VDRL o RPR)	X		
Tuberculosis (QuantiFERON o PPD)	X		
Paperas, sarampión y rubéola	X	X	
Anticuerpos <i>Coccidioides</i>			X
Anticuerpos <i>Histoplasma</i>			X
Anticuerpos <i>Blastomyces</i>			X
Serología de <i>Strongyloides stercoralis</i> ◇			X
<i>Trypanosoma cruzi</i> (enfermedad de Chagas)			X
<i>Leishmania</i> spp. (sólo leishmaniasis visceral, posible reacción cruzada con <i>Trypanosoma cruzi</i> )			X
HTLV1 y 2 (plataformas de cribado subóptimas en áreas de baja prevalencia)			X
SARS–CoV–2 (COVID–19) NAAT §			X
Examen de heces para huevos y parásitos			X
Examen general de orina y urocultivo	X		X
Radiografía de tórax	X		X

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHA: virus de la hepatitis A; VDRL: pruebas de búsqueda de enfermedades venéreas; RPR: reagina plasmática rápida; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; HBsAb: anticuerpo de superficie de la hepatitis B; HBcAb: anticuerpo central de la hepatitis B; HTLV: virus linfotrópico T humano; SARS–CoV–2: síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2; COVID–19: enfermedad por coronavirus 2019; NAAT: prueba de amplificación de ácidos nucleicos.

\* Repetir lo más cercano posible al momento del trasplante (al menos una semana antes) y repetir después del trasplante en los receptores de órganos de donantes con mayor riesgo de transmisión de infecciones.

◇ *Strongyloides stercoralis*: la terapia empírica (ivermectina en dos dosis) se usa en lugar de las pruebas serológicas en las regiones con riesgo epidemiológico elevado o cuando no es posible realizar pruebas serológicas.

§ Todos los candidatos a trasplante se deben someter a pruebas de detección de SARS–CoV–2 durante la pandemia y diferir si es positivo y factible. Los candidatos a trasplante con enfermedad respiratoria en curso o infiltrados pulmonares deben ser diferidos.

**Cuadro 24–2. Vacunas para candidatos y receptores de trasplantes de órganos sólidos**

Tipo de vacuna	Vacuna	Indicaciones
Virus no vivos (inactivados, muertos, subunidad o recombinante)	Antineumococo	Todos los candidatos y receptores de SOT no vacunados previamente*
	Influenza estacional	Anualmente para todos los pacientes $\geq 6$ meses de edad
	Virus de la hepatitis B	Todos los candidatos y receptores de SOT que no son inmunes según las pruebas serológicas (pacientes con HBsAb negativo)
	Virus de la hepatitis A	Si no tiene vacuna o enfermedad previa: todos los candidatos y receptores adultos de trasplante de hígado
	Meningococo	Pacientes en riesgo que no hayan sido vacunados previamente, incluidos los que recibieron eculizumab y los que tienen función esplénica alterada
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Pacientes $\geq 5$ años de edad que no han sido vacunados previamente, incluidos aquellos con función esplénica alterada
	Virus del papiloma humano	Todos los candidatos y receptores de SOT no vacunados previamente según las pautas para personas sanas
	Tétanos, difteria, tos ferina (DTaP, Tdap) o tétanos, difteria (Td)	Todos los candidatos y receptores de SOT según las pautas para personas sanas
	RZV	Candidatos y receptores de SOT $\geq 19$ años
	Vacunas COVID–19 $\Delta$	Todos los candidatos y receptores de SOT. La elección de la vacuna depende de la edad, las pautas internacionales y la disponibilidad
Virus vivos, atenuados $\diamond$	ZVL	Candidatos a SOT mayores de 50 años de edad: se prefiere RZV cuando esté disponible en lugar de ZVL (contraindicada después del trasplante)
	Varicela	Candidatos a TOS no inmunes antes del trasplante; se puede administrar a partir de los seis meses de edad Contraindicada después del trasplante y en pacientes con inmunodepresión
	Paperas, sarampión y rubéola	Candidatos a SOT que no han sido vacunados previamente y carecen de evidencia de inmunidad contra el sarampión, las paperas o la rubéola (IgG seronegativos); se puede administrar a partir de los seis meses de edad Contraindicado en postrasplante y en pacientes con inmunodepresión

**Cuadro 24–2 (continuación). Vacunas para candidatos y receptores de trasplantes de órganos sólidos**

Tipo de vacuna	Vacuna	Indicaciones
	Rotavirus	Según las pautas habituales para bebés antes del trasplante; no indicado para niños mayores y adultos Contraindicado luego del trasplante y en pacientes con inmunodepresión

Como parte de la evaluación previa al trasplante se revisa el historial de vacunación de cada paciente y se asegura que se hayan recibido las vacunas anteriores cuando corresponde. Para una protección máxima las vacunas se deben administrar antes del trasplante y antes del inicio de la terapia inmunosupresora. Esto aumenta la probabilidad de desarrollar una respuesta inmunitaria protectora y permite la administración de las vacunas vivas necesarias, que deben administrarse al menos cuatro semanas antes del trasplante y generalmente están contraindicadas una vez que se ha iniciado la terapia inmunosupresora.

Δ Actualmente las guías recomiendan cuatro dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 para pacientes con inmunosupresión. SOT: trasplante de órganos sólidos. HBsAb: anticuerpo de superficie de la hepatitis B; RZV: vacuna recombinante contra el herpes zoster; ZVL: vacuna viva contra el herpes zoster; IgG: inmunoglobulina G.

A pesar de estos beneficios, el paciente con trasplante de hígado funcional continúa siendo una persona con inmunodepresión crónica, que tiene una mayor susceptibilidad de contraer infecciones, cuyo desarrollo es un factor determinante en el pronóstico del órgano trasplantado.

El reconocimiento de los procesos infecciosos en el paciente con TH puede representar un mayor reto para el médico. La respuesta inflamatoria, incluida la fiebre, puede estar atenuada por la terapia inmunosupresora. De la misma manera, los cambios en la anatomía quirúrgica pueden alterar los datos clínicos de infección y la presencia de múltiples infecciones concomitantes puede dificultar el diagnóstico. Todo esto hace que la valoración de las posibles complicaciones infecciosas sea llevada a cabo de manera meticulosa por un especialista en el tema, con énfasis en los riesgos asociados a los diversos periodos postrasplante.<sup>2-4</sup>

## Riesgo de infección después del trasplante

El riesgo de adquirir un proceso infeccioso está determinado principalmente por dos factores: las exposiciones epidemiológicas a la cuales hayan estado expuestos tanto el donante como el receptor y el estado neto de inmunosupresión del paciente trasplantado. Las exposiciones epidemiológicas se pueden dividir en cuatro categorías: asociadas al donante, relacionadas con el receptor, comunitarias y nosocomiales. Se han descrito diversas infecciones derivadas del donante y transmitidas al receptor, la mayoría virales: virus del Nilo Occidental, VIH, virus

de la hepatitis B y la hepatitis C, virus del herpes simple y virus de la rabia, aunque también por otros microorganismos endémicos de otros países, como el *Trypanosoma cruzi* o el virus linfotrópico T humano tipo 1.

En cuanto al concepto del estado neto de inmunosupresión, Fishman lo definió como el conjunto de todos los factores propios del receptor del TH que contribuyen al riesgo de infección. Los principales factores determinantes de este riesgo son la dosis, la duración y la secuencia de las terapias inmunosupresoras, aunque también juegan un papel importante las condiciones metabólicas (desnutrición, diabetes), las alteraciones inmunitarias previas (hipogammaglobulinemia), la presencia de neutropenia o linfopenia, la existencia de coinfecciones virales (citomegalovirus [CMV]) y la ausencia de integridad de la barrera mucocutánea (presencia de catéteres, líneas vasculares y drenajes).<sup>4-7</sup>

## **Cronología de la patología infecciosa después del trasplante de hígado**

Desde hace varios años se ha definido una cronología de la presentación de la patología infecciosa en el paciente trasplantado, en la que se reconoce la aparición de ciertos microorganismos en momentos específicos de la etapa postrasplante. Esta cronología es útil para establecer un diagnóstico diferencial de la patología infecciosa, así como para la recomendación de una profilaxis específica para ciertos microorganismos en determinados momentos después del TH.

Sin embargo, es importante reconocer que la línea de tiempo de la infección ha resultado alterada, debido a los cambios de los agentes inmunosupresores en los últimos años, el uso de profilaxis para diversas infecciones y los tratamientos farmacológicos que se derivan de la presencia del rechazo del órgano. Tradicionalmente se han englobado en tres periodos:

- **Postrasplante temprano:** las infecciones que ocurren inmediatamente después del TH son similares a las que se observan en los huéspedes inmunocompetentes después de la cirugía; predominan las infecciones bacterianas de origen nosocomial, como las infecciones en los accesos vasculares o urinarios. Los dos sitios principales de infección son el abdomen (abscesos de pared debidos a fuga biliar o hematomas, abscesos intrahepáticos asociados a trombosis de la arteria hepática o isquemia del conducto biliar, colangitis) y el sitio quirúrgico. De igual forma, se presentan neumonías por microorganismos resistentes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*) principalmente en los pacientes que requieren ventilación mecánica prolongada. También puede ocurrir colitis por *Clostridioides difficile*, particularmente en el periodo temprano después del TH y en los pacientes que requieren hospitalización prolongada.

- **De uno a seis meses después del trasplante:** suelen ocurrir infecciones oportunistas debido al efecto acumulativo de la inmunosupresión, así como infección o enfermedad por CMV, virus de la varicela zoster (VZV), VEB, virus sincicial respiratorio, virus del herpes humano 6, influenza, adenovirus y otros virus respiratorios. También aumenta el riesgo de infecciones fúngicas, como *Aspergillus*, con una mayor incidencia 18 días después del TH (IQ de 9 a 122 días).<sup>8</sup> El sitio más común de aspergilosis es el pulmón, aunque se puede diseminar a otros órganos, incluido el sistema nervioso central. De igual forma, surgen infecciones por *Candida* y otros patógenos oportunistas, como *Nocardia*, *Listeria*, *Cryptococcus* y *Mycobacterium tuberculosis*.
- **Postrasplante tardío:** las infecciones oportunistas son poco comunes después de seis meses en los pacientes que tienen una buena función del injerto, ya que la inmunosupresión generalmente se reduce de forma gradual, por lo que suelen desarrollar las mismas infecciones adquiridas en la comunidad observadas en la población general (aunque en algunos casos tienen mayor gravedad), a excepción de ciertas infecciones virales, como la infección por CMV tardía y por virus de la hepatitis B y la hepatitis C adquiridas después.<sup>9</sup> Luego de un tiempo los receptores de trasplantes pueden ser más susceptibles de contraer algunos patógenos, como *Legionella*, y experimentar manifestaciones más graves de ciertas infecciones, como la del virus del Nilo Occidental. Los pacientes con disfunción del injerto o los que reciben niveles más altos de inmunosupresores tienen mayor riesgo de contraer las infecciones que normalmente se encuentran durante el periodo de uno a seis meses después del TH.

## INFECCIONES BACTERIANAS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Las infecciones bacterianas son comunes en los pacientes con TH, con una incidencia de 14 a 75% en los primeros tres meses después del TH y una variabilidad importante según el centro de trasplante. La infección del sitio quirúrgico es la infección bacteriana más común, y puede ocurrir como un proceso superficial o como algo más profundo en forma de absceso abdominal o colangitis, derivado de la manipulación del sistema biliar y la vasculatura hepática. Las infecciones en el torrente sanguíneo conforman una tercera parte de las infecciones bacterianas y ocurren en asociación con el foco abdominal o la presencia de catéteres vasculares. Es importante reconocer que los pacientes con TH tienen un riesgo tres veces mayor de presentar colitis por *Clostridioides*.

Heldman y col. demostraron que la presencia de infecciones previas al trasplante es un factor de riesgo para infecciones bacterianas tempranas (en el primer mes) después del TH.<sup>10-12</sup>

## INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

El estado de inmunocompromiso en el contexto del trasplante hepático ortotópico pone a estos pacientes en riesgo de infecciones fúngicas. Los agentes etiológicos más frecuentes son *Candida*, *Aspergillus* y *Cryptococcus*, en orden de frecuencia.

*Candida* se presenta sobre todo en los primeros tres meses después del TH, aunque en el periodo tardío también se mantiene como la infección fúngica invasiva más común. La candidiasis invasiva se manifiesta como candidemia y peritonitis. De la misma forma, *Candida* es responsable de 15% de las infecciones profundas de herida quirúrgica en el postrasplante hepático. Los pacientes con cirrosis hepática tienen colonizado del tubo digestivo con *Candida*, por lo que durante la cirugía del TH puede existir translocación gastrointestinal o contaminación del peritoneo debido a un posible derrame intestinal. La especie más común es *Candida albicans*, pero dependiendo del sitio geográfico serán las especies no *albicans* las más frecuentes, como *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis*.

El diagnóstico de esta infección se realiza mediante la recuperación de *Candida* de una muestra estéril, aunque se debe recordar que la sensibilidad de los hemocultivos es únicamente de 60 a 80%, por lo que debe existir una sospecha diagnóstica elevada basada en la fiebre persistente o la elevación de los marcadores de inflamación a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro.

La aspergilosis invasiva se diagnostica con una media de 25 días después del TH, aunque también existen casos de presentación tardía, como lo publicaron Nagao y col. en su trabajo, en el que demostraron su presencia con el uso de esteroides antes del TH, la infección del torrente sanguíneo dentro de los 90 días después del TH y una reoperación en ese mismo lapso de tiempo. Esta infección se asocia a una mortalidad especialmente alta —en algunas series es de hasta 80%—, lo cual se puede explicar debido a demoras en el diagnóstico por baja sospecha, cuadros clínicos con datos de presentación más sutiles o limitación de las pruebas de diagnóstico.

El uso de profilaxis antifúngica en el posoperatorio del TH en pacientes de alto riesgo constituye en la actualidad una práctica habitual como estrategia para combatir el pronóstico devastador de estas infecciones.<sup>13-16</sup>

## **INFECCIONES VIRALES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

### **Citomegalovirus**

Representa la infección viral más importante en los receptores de TH. Entre 40 y 60% de los adultos sanos son seropositivos para CMV y después del TH pueden experimentar la reactivación del virus latente que lleva a la enfermedad por CMV. La infección por CMV se refiere a la presencia del virus en la sangre, los tejidos o los fluidos corporales, y se debe distinguir de la enfermedad por CMV, que es una infección por CMV acompañada de signos y síntomas como fiebre, leucopenia, trombocitopenia, malestar general y artralgias.<sup>17,18</sup> Las manifestaciones menos frecuentes incluyen neumonía, gastroenteritis, hepatitis, encefalitis y retinitis.<sup>19,20</sup> El CMV no sólo tiene efectos directos en los tejidos que infecta, sino también en la capacidad para modular el sistema inmunitario.<sup>21</sup> La infección por CMV se asocia a un mayor riesgo de bacteremia e infecciones fúngicas invasivas, así como a un aumento de casi cuatro veces el riesgo de muerte dentro del año siguiente al TH. Además, la infección por CMV se ha asociado a un aumento del riesgo de recurrencia del virus de la hepatitis C y pérdida del injerto después del TH. Por lo tanto, las estrategias para reducir el riesgo de reactivación del CMV también pueden disminuir el riesgo de infecciones relacionadas.<sup>22</sup> Existen diferentes enfoques dirigidos a la prevención, incluidas la profilaxis y la terapia preventiva.

Los pacientes con mayor riesgo de infección y enfermedad por CMV son aquellos sin inmunidad preexistente. Por lo tanto, los receptores de TH que son seronegativos para CMV y reciben un órgano de un donante seropositivo para CMV (R-/D+) tienen el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, los receptores seropositivos para CMV (R+) tienen un riesgo moderado y los receptores de CMV D-/R- tienen el riesgo más bajo.<sup>23,24</sup> En ausencia de profilaxis la reactivación del CMV ocurre en aproximadamente 50 a 60% de los pacientes, y de 20 a 30% de ellos desarrollarán enfermedades relacionadas con el CMV, como neumonitis, enteritis o hepatitis.

### **Profilaxis y terapia preventiva contra el citomegalovirus**

La profilaxis se refiere a la administración de un fármaco anti-CMV a las personas con mayor riesgo de reactivación del virus. La terapia preventiva se refiere a la administración de un fármaco anti-CMV sólo cuando hay evidencia de replicación de CMV (detección de carga viral de CMV en suero a través de la reacción en cadena de la polimerasa o antigenemia de CMV) y se debe hacer una vez por semana hasta el centésimo día postrasplante y durante la intensificación de la

inmunosupresión por rechazo. Se ha demostrado que ambas estrategias reducen el riesgo de enfermedad por CMV en los receptores de trasplantes de órganos sólidos.

Las pautas de la Sociedad Estadounidense de Trasplantes de 2019 recomiendan administrar profilaxis o terapia preventiva contra el CMV en los receptores de trasplante de hígado CMV D+/R- y CMV R+.<sup>25</sup> Para ello se utiliza valganciclovir en dosis de 900 mg al día por vía oral o ganciclovir a razón de 5 mg/kg al día por vía intravenosa; el valganciclovir tiene una biodisponibilidad adecuada (70%) y representa mayor facilidad de administración en comparación con el ganciclovir.<sup>26</sup>

Los pacientes que completan la profilaxis contra CMV después del TH aún tienen riesgo de enfermedad por CMV de aparición tardía, que puede estar asociada a la pérdida del injerto y al aumento de la mortalidad.<sup>27</sup>

El virus del herpes simple (HSV) tipos 1 y 2 y el VZV pueden ser patógenos significativos después del trasplante. Sin profilaxis cerca de 50% de los pacientes con HSV previa tendrán una recurrencia. Los antivirales utilizados para prevenir la infección por CMV también tienen actividad contra el HSV y el VZV, pero no tienen beneficio clínico contra otros virus del herpes, como el virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus del herpes humano 6.

En los pacientes que no reciben profilaxis contra los CMV se debe administrar un antiviral que tenga actividad contra el HSV y el VZV (aciclovir, valaciclovir, famciclovir) durante al menos el primer mes después del TH y durante los periodos de inmunosupresión intensificada.<sup>28</sup>

El VEB es uno de los virus más importantes debido a su potencial para causar enfermedad linfoproliferativa postrasplante. La replicación del VEB se puede detectar en aproximadamente 20 a 30% de los receptores de trasplantes y en alrededor de 80% de los pacientes que reciben globulina antitímocítica y altas dosis de inmunosupresores.

La infección por el virus de Epstein-Barr tiene una gran variedad de manifestaciones clínicas, que van desde el síndrome mononucleósico hasta la enfermedad linfoproliferativa postrasplante. El mayor riesgo ocurre cuando se adquiere la infección de VEB después del TH (R-/D+).

El virus del herpes humano 6 es el causante de la roséola infantil, y se ha demostrado que contribuye a resultados adversos en algunos receptores de TH. En los pacientes con trasplante se presentan fiebre, exantema, citopenias, encefalitis, neumonitis intersticial y hepatitis.<sup>29</sup>

La incidencia de otros virus —virus sincicial respiratorio, parainfluenza, influenza, adenovirus, síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2— es similar a la de la población general, aunque las infecciones respiratorias virales pueden ser más graves y tienen una mayor probabilidad de diseminarse a otros órganos en los receptores de trasplante.<sup>30</sup>

## INFECCIONES PARASITARIAS ASOCIADAS AL TRASPLANTE HEPÁTICO

Las infecciones parasitarias después del TH son mucho menos comunes que las virales, bacterianas y fúngicas; sin embargo, en algunas regiones con infecciones endémicas, principalmente tropicales, puede existir un aumento de su presentación, así como en regiones donde no se presentaban, debido al aumento de viajeros que visitan sitios endémicos en los últimos años.

Las infecciones por *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium*, *Babesia*, *Strongyloides stercoralis*, *Balamuthia mandrillaris* y *Leishmania* son las más peligrosas y relativamente frecuentes. La toxoplasmosis es mucho más frecuente en los receptores de corazón y médula ósea; sin embargo, existen casos reportados en receptores de hígado con miocarditis, encefalitis y enfermedad diseminada. La diarrea es uno de los síntomas más comunes de la infección parasitaria; en Europa y América los patógenos que más causan diarrea son *Giardia duodenalis* y *Cryptosporidium*.

Generalmente se observan dos cuadros clínicos de infecciones parasitarias después del TH. La enfermedad sistémica aguda, que se presenta con anemia, fiebre, afectación orgánica múltiple y falla que puede llegar a la muerte, especialmente por infecciones por protozoos y estrongiloidiasis.<sup>31</sup> La segunda manifestación se correlaciona con síntomas locales, sobre todo trastornos gastrointestinales, como diarrea y dolor abdominal; algunos pacientes presentan signos neurológicos graves, compromiso ocular, cambios en la piel o síntomas urinarios.<sup>32</sup> Se recomienda individualizar el caso de cada paciente y de acuerdo con los antecedentes de exposición, las actividades y las visitas o la residencia en sitios endémicos, realizar un escrutinio antes del TH (cuadro 24–1) y también después, según la presentación.

## CONCLUSIÓN

Es importante reconocer la mayor vulnerabilidad para el desarrollo de infecciones en los pacientes con trasplante hepático y a la par entender los diferentes periodos de riesgo, así como los posibles microorganismos asociados a cada uno de ellos, en el entendido de que el estado neto de inmunosupresión es algo dinámico que puede cambiar dependiendo de la presencia de rechazo y el consiguiente ajuste de fármacos, así como de otras comorbilidades y sus tratamientos. Por otro lado, es necesario reconocer las alteraciones anatómicas o funcionales después del evento quirúrgico y las complicaciones técnicas, pues ellas se podrán

asociar a infecciones recurrentes, a una mayor necesidad de uso de antimicrobianos y al surgimiento de bacterias más resistentes. Esto último está fuera del alcance del presente capítulo, pues su intención es delinear los periodos de riesgo y los microorganismos más frecuentes; sin embargo, es importante que el lector sepa que, además de lo comentado, el contexto médico del paciente después del trasplante hepático conlleva un mayor riesgo de infecciones por gérmenes resistentes a múltiples fármacos. Finalmente, los procesos infecciosos se mantienen como una causa muy importante de morbilidad en el trasplante.

## REFERENCIAS

1. **Fishman JA:** Infection in organ transplantation. *Am J Transplant* 2017;17:856.
2. **Fishman JA:** Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601.
3. **Grim SA, Clark NM:** Management of infectious complications in solid-organ transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(2).
4. **Danziger IL, Kumar D,** AST ID Community of Practice.: Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13563.
5. **Fishman JA, Issa NC:** Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24(2):273–283.
6. **Muñoz P, Fernández NS, Farinas MC:** Epidemiology and risk factors of infections after solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(Suppl 2):10–18.
7. **Gavalda J, Vidal E, Lumbresas C:** Infection prevention in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(Suppl 2):27–33.
8. **Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D et al.:** Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Infect Dis* 2018;20:e12898.
9. **Fishman JA:** From the classic concepts to modern practice. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 (Suppl 7):4.
10. **Heldman MR:** Pre and post transplant bacterial infections in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2019;21(5):e13152.
11. **Li C, Wen TF, Mi K, Wang C, Yan LN et al.:** Analysis of infections in the first 3-month after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2012;18(16):1975–1980.
12. **Varghese J, Gomathy N, Rajashekhar P et al.:** Perioperative bacterial infections in deceased donor and living donor liver transplant recipients. *J Clin Exp Hepatol* 2012;2(1):35–41.
13. **Hogen R:** Invasive fungal infections following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transpl* 2017;22(4):356–363.
14. **Nagao M, Fujimoto Y, Yamamoto M et al.:** Epidemiology of invasive fungal infections after liver transplantation and the risk factors of late-onset invasive aspergillosis. *J Infect Chemother* 2016;22:84–89.
15. **Barchiesi F, Mazzocato S, Mazzanti S et al.:** Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: epidemiology, clinical characteristics, treatment, and outcomes in 116 cases. *Liver Transpl* 2015;21:204–212.
16. **Farmakiotis D, Kontoyiannis DP:** Emerging issues with diagnosis and management of fungal infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl* 2015;15:1141–1147.
17. **L’Huillier AG, Ferreira VH, Ku T et al.:** Improving our mechanistic understanding of the

- indirect effects of CMV infection in transplant recipients. *Am J Transplant* 2019;19:2495.
18. **Griffiths P, Reeves M:** Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:759.
  19. **Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH et al.:** Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2017;64:87.
  20. **Stratta RJ, Shaefer MS, Markin RS et al.:** Clinical patterns of cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Arch Surg* 1989;124:1443.
  21. **Lizaola MB, Rodríguez EA:** Cytomegalovirus infection after liver transplantation. *World J Transpl* 2010;16:S45.
  22. **Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J et al.:** Effect of cytomegalovirus infection status on first-year mortality rates among orthotopic liver transplant recipients. The Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Ann Intern Med* 1997;126:275.
  23. **Marcelin JR, Beam E, Razonable RR:** Cytomegalovirus infection in liver transplant recipients: updates on clinical management. *World J Gastroenterol* 2014;20:10658.
  24. **Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al.:** The Third International Consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2018;102:900.
  25. **Singh N, Winston DJ, Razonable RR et al.:** Effect of preemptive therapy vs. antiviral prophylaxis on cytomegalovirus disease in seronegative liver transplant recipients with seropositive donors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:1378.
  26. **Levitsky J, Singh N, Wagener MM et al.:** A survey of CMV prevention strategies after liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:158.
  27. **Razonable RR, Humar A:** Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13512.
  28. **Lee DH, Zuckerman RA,** AST Infectious Diseases Community of Practice: Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13526.
  29. **Phan TL, Lautenschlager I, Razonable RR, Munoz FM:** HHV-6 in liver transplantation: a literature review. *Liver Int* 2018;38:210.
  30. **Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V:** COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:532.
  31. **Wolyniec W, Sulima M, Renke M, Dêbska Slizieñ A:** Parasitic infections associated with unfavourable outcomes in transplant recipients. *Medicina (Kaunas)* 2018;54(2):27.
  32. **Barsoum RS:** Parasitic infections in transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:490–503.



---

## Salud sexual y reproductiva en los pacientes con trasplante

---

*Liz Toapanta Yanchapaxi, Ignacio García Juárez*

### INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático ortotópico (THO) se ha convertido en una opción cada vez más cercana para los pacientes con enfermedad hepática terminal o con falla hepática aguda. Cada vez hay más pacientes en edad reproductiva que se enlistan o que viven con un trasplante, por lo que la salud sexual o reproductiva es un punto que preocupa en este grupo etario.<sup>1,2</sup> Se estima que 1 de cada 10 adultos están en esta categoría de edad y el THO en los adultos jóvenes, debido a causas como enfermedad por hígado graso no alcohólico o consumo de alcohol, es más frecuente.<sup>3,4</sup> Esto conlleva a que los proveedores de salud se enfrenten a diferentes tópicos, en los que son necesarios nuevos entrenamientos.

### FERTILIDAD Y CONCEPCIÓN

La fertilidad y la concepción son tópicos que involucran e interesan a los receptores hepáticos, sean hombres, mujeres o inconformes con su sexo, y a sus parejas.

En el caso de los hombres, los niveles hormonales se normalizan luego del THO. Esto conduce a mejoría de la libido, reducción de la disfunción eréctil y mejora de la satisfacción sexual;<sup>1</sup> sin embargo, 50% pueden tener disfunción eréctil persistente y entre 20 y 30% pueden tener síntomas de disfunción sexual *de novo*.<sup>1,5</sup> Los fármacos inmunosupresores (IMS) pueden afectar la fertilidad masculina por efectos en el eje hipotalámico–pituitario–gonadal.<sup>6</sup>

En el caso de las mujeres con enfermedad hepática terminal se sabe que la fertilidad está disminuida y que hasta 75% de las pacientes premenopáusicas en lista de espera de THO tienen amenorrea secundaria, lo que significa que menstruaban, pero a medida que progresó la enfermedad esto desapareció.<sup>2,6,7</sup> El parto incidental es 34% menor para una paciente con cirrosis descompensada que para la población general,<sup>8</sup> por lo que la idea de un posible embarazo puede no estar presente en la mente de los pacientes o de los médicos.<sup>2,9</sup> Pero la normalización de las hormonas sexuales luego del THO se produce a una velocidad acelerada y muchas pacientes vuelven a presentar ciclos menstruales regulares dentro del primer año de la cirugía; sin embargo, los periodos menstruales y el embarazo pueden ocurrir incluso en las primeras semanas luego del THO.<sup>1,2,7</sup> Se han reportado cambios antes y luego del THO, como incremento del dolor en la menstruación (10 vs. 25%) o sangrado irregular (10 vs. 24%),<sup>10</sup> que se deben considerar.

Las guías de la *American Society of Transplantation*<sup>11</sup> y de la *American Association for the Study of Liver Diseases*<sup>1</sup> recomiendan esperar por lo menos un año luego del THO para un embarazo, ya que esto permite reducir las dosis de IMS y hacer una transición segura de fármaco (que no sea teratogénica).<sup>12</sup> Este tiempo permite que el riesgo de infecciones sea menor y que el injerto tenga una función estable con lo que no se tenga que agregar un estresor más al cuerpo (como es el embarazo), a la vez de realizar ajustes para el injerto.<sup>1,2,11</sup> Se recomienda realizar una prueba de Papanicolaou tres meses antes del embarazo, y en caso de vulvovaginitis se indicará tratamiento.<sup>9</sup>

## DESENLACE MATERNO, FETAL Y DEL INJERTO

Aunque se realice todo de forma correcta, se cuenta con un equipo multidisciplinario y se lleve a cabo una planificación del embarazo, existen ciertos riesgos para las receptoras vs. la población general.<sup>2,6,9</sup> En un análisis con 450 receptoras la hipertensión, la preeclampsia y la diabetes gestacional tuvieron una presencia de 27.2, 21.9 y 5.1%, respectivamente. En un metaanálisis de 1 131 embarazos, en 838 THO la tasa de parto pretérmino fue de 32.1%, la de preeclampsia de 12.5% y la de nacimiento por cesárea fue de 42.2%.<sup>4</sup> Otras complicaciones pueden ser hemorragia posparto y coagulopatía.<sup>1</sup>

La diabetes preconcepción es común entre las receptoras, por lo que tienen un riesgo más alto de diabetes gestacional (incidencia de 10%).<sup>1</sup> Se recomienda una prueba de tolerancia oral a la glucosa en el primer trimestre y un adecuado control glucémico durante el embarazo.<sup>9</sup> En relación con la hipertensión, puede variar según el IMS;<sup>6</sup> la incidencia con corticoides es de 22 a 29%, con tacrolimus de 47 a 54% y con ciclosporina de 68 a 73%;<sup>1</sup> el espectro que se puede observar incluye hipertensión crónica, hipertensión gestacional y preeclampsia.<sup>1</sup>

En cuanto a los desenlaces del injerto, los hallazgos son mejores.<sup>13</sup> El rechazo durante el embarazo se presenta en un total de 4.4% de las receptoras y la pérdida del injerto en los dos años siguientes al embarazo en 3.0%.<sup>1</sup> Otro estudio mostró que 7.7% de los embarazos requirieron manejo del rechazo y 1.4% tuvieron rechazo a los tres meses del parto,<sup>1</sup> pero son los embarazos antes del primer año del THO los que presentan más riesgo para las pacientes y los recién nacidos.<sup>4,12</sup> Los nacidos vivos se aprecian en 41% de los embarazos de madres que conciben antes del primer año del THO, pero 73% de los embarazos luego de ese tiempo tienen un nacido vivo. El riesgo de rechazo celular agudo en el embarazo antes y después del primer año es de 46 vs. 11% ( $p = 0.001$ ).<sup>1</sup>

Se deben considerar también los riesgos para el bebé. El feto tiene riesgo de infecciones como herpes o citomegalovirus.<sup>6</sup> El embarazo pretérmino (< 37 semanas) se produce en 39.4 vs. 10.8% (sin THO), y el peso al nacer es menor en los productos de madres con un THO (2 866 vs. 3 381 g). Otros estudios reportan tasas de 19% de abortos y de 25 a 46% de partos pretérmino.<sup>4,9</sup>

## CONSEJERÍA ANTES DEL EMBARAZO

En un análisis de encuestas de 148 pacientes con 43 proveedores de salud antes vs. después del THO se informó que 37 vs. 82% recibieron consejería, 44 vs. 68% de los pacientes consideraron que ésta fue insuficiente y 65 vs. 86% consideraron que la consejería fue una prioridad en el cuidado después del THO; sin embargo, la información de consejería sólo en 63.8% provino del médico de trasplante<sup>2</sup> y hasta 88.9% de los pacientes desearon que este tema fuera discutido en persona con su médico de trasplante.<sup>2</sup> En Polonia 38% recibieron consejería antes del THO, pero en otros ensayos sólo 7% recibieron consejería.<sup>4</sup>

Es importante recalcar que la consejería no se debe limitar a la salud reproductiva, sino que aspectos como la infección por el virus de la hepatitis C, el tipo de parto recomendado y los cuidados en las pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico deberían ser considerados; en el caso de hepatitis B hay que discutir la necesidad del tratamiento y el riesgo de pérdida del injerto.<sup>1,14-16</sup>

## ANTICONCEPCIÓN

Cuando se analizaron los datos de anticoncepción sólo en 29% de los casos de THO se reportó el uso efectivo de anticonceptivos y luego del THO 55% utilizaban preservativo, 17% usaban el *coitus interruptus* y 10% recurrían a métodos

naturales.<sup>12</sup> En Reino Unido sólo 48.3% de los pacientes en una clínica de THO y trasplante renal tienen algún tipo de anticonceptivo (evaluación a cinco años luego del trasplante). De los métodos evaluados 40% utilizan métodos con una tasa de falla elevada (34% utilizan condones, 2.3% emplean métodos naturales y 5.7% recurren al *coitus interruptus*).<sup>17</sup> Al final esto resultó en 33% de embarazos no planificados. En el estudio de Ritchie y col. sólo 41.3% de los pacientes sexualmente activos utilizaron alguna forma de anticoncepción en el primer año luego del THO, y de ellos 32% utilizaban algún método con alta tasa de falla.<sup>2</sup> Estos datos son relevantes, ya que los embarazos no planificados (hasta en 40% de las pacientes) tienen sus complicaciones y se asocian con más frecuencia a las pacientes jóvenes y con un tiempo corto entre el trasplante y la concepción.<sup>1,12</sup>

En este escenario (cuadro 25–1) los dispositivos intrauterinos (compuestos por levonorgestrel o cobre) se han considerado como una buena opción, ya que tienen una eficacia > 99%, se insertan dentro del útero, pueden ser removidos en cualquier momento y la fertilidad vuelve al retirar el dispositivo. Durante muchos años se tuvo preocupación por este tipo de dispositivos, ya que se creía que podía existir una menor eficacia cuando se utiliza IMS, pero en el THO la IMS actúa principalmente en las células T con una actividad preservada de los macrófagos.<sup>2</sup> Otro de los temores asociados era el riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria; en los nuevos estudios se ha observado que el riesgo no es mayor en relación con el de la población general.<sup>2</sup>

## **INMUNOSUPRESORES EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Si finalmente se considera el embarazo luego del THO se deberá contar con un seguimiento estrecho, ya que conlleva riesgos para el feto y puede representar un reto para el médico.<sup>18</sup> Se ha visto que el regreso de la fertilidad luego de la cirugía puede ser de forma temprana; sin embargo, el uso, el ajuste o la suspensión de fármacos inmunosupresores debe ser evaluado durante el embarazo y la lactancia<sup>6,18</sup> (cuadro 25–2).

### **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides realizan su actividad por efectos genómicos y no genómicos.<sup>18</sup> En la mujer embarazada cruzan la placenta, pero 90% de la dosis materna es metabolizada en la placenta por la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa–2 (11 $\beta$ -HSD2), que convierte el cortisol, la prednisona y la metilprednisolona en

**Cuadro 25-1. Métodos anticonceptivos luego del trasplante hepático**

	Función normal del injerto		Rechazo	
	US MEC	AASLD	US MEC	AASLD
Dispositivo intrauterino – “T” de cobre	2 (Ventaja sobrepasa riesgo teórico o el riesgo probado). Se requiere seguimiento más estrecho de lo habitual	Aceptable	3 (Los riesgos teóricos o probados sobrepasan las ventajas)	Aceptable
Dispositivo intrauterino – levonorgestrel	2 (Las ventajas sobrepasan el riesgo teórico o el riesgo probado). Se requiere seguimiento más estrecho de lo habitual	Aceptable	3	Aceptable
Implante	2 (Las ventajas sobrepasan el riesgo teórico o el riesgo probado). Se requiere seguimiento más estrecho de lo habitual	Aceptable	2 (Las ventajas sobrepasan el riesgo teórico o el riesgo probado). Se requiere seguimiento más estrecho de lo habitual	Aceptable
Acetato de medroxiprogesterona, depósito	2 (Las ventajas sobrepasan el riesgo teórico o el riesgo probado). Se requiere seguimiento más estrecho de lo habitual	Aceptable pero menos favorecido	2 (Las ventajas sobrepasan el riesgo teórico o el riesgo probado). Se requiere seguimiento más estrecho de lo habitual	Aceptable pero menos favorecido
Píldoras de progesterona	2 (Las ventajas sobrepasan el riesgo teórico o el riesgo probado). Se requiere seguimiento más estrecho de lo habitual	Aceptable	2 (Las ventajas sobrepasan el riesgo teórico o el riesgo probado). Se requiere seguimiento más estrecho de lo habitual	Aceptable

**Cuadro 25–1 (continuación). Métodos anticonceptivos luego del trasplante hepático**

	Función normal injerto		Rechazo	
	US MEC	AASLD	US MEC	AASLD
Hormonal combinado (píldoras, parches, anillo vaginal)	2 (Las ventajas sobrepasan el riesgo teórico o el riesgo probado). Se requiere seguimiento más estrecho de lo habitual	Aceptable	4 (El riesgo para la salud es inaceptable). No se debe utilizar este método	No es aceptable Esto se debe al componente de estrógeno, que puede causar riesgo de trombosis o de hipertensión

US MEC: *US Medical Eligibility Criteria*; AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*. Modificado de las referencias 1 y 19.

productos inactivos.<sup>18</sup> Se ha reportado que el uso de glucocorticoides podría resultar en una disfunción del eje fetal hipotálamo–pituitaria–adrenal con cambios permanentes en la estructura y el metabolismo, y producir una programación temprana en la vida cuando existan alteraciones en la 11 $\beta$ –hidroxiesteroide dehidrogenasa–2<sup>18</sup> (como en la preeclampsia). Con este fármaco el riesgo de malformación es bajo y las dosis de prednisona < 20 mg/día podrían ser consideradas seguras para la madre y el bebé.<sup>18</sup> Se debe recordar que la prednisona es compatible con la lactancia.<sup>1</sup>

## Inhibidores de calcineurina

Los inhibidores de calcineurina comprenden la ciclosporina y el tacrolimus, y se consideran parte de la piedra angular de la IMS.<sup>9</sup> Se desconocen las dosis óptimas de inhibidores de calcineurina en el embarazo; los cambios, como un aumento del metabolismo del citocromo P450, un incremento de la tasa de filtración glomerular, la alteración del volumen de distribución (por ganancia de peso e incremento del agua corporal total) y la disminución de la hemoglobina y de la albúmina pueden influir en ellos.<sup>1</sup>

Es importante tener una meta de niveles en sangre según los antecedentes de la paciente y de la función del injerto. Se debe considerar el monitoreo de los niveles cada dos a cuatro semanas.<sup>1</sup>

En el caso de la ciclosporina se han observado grandes concentraciones de metabolitos en la placenta, pero el paso transplacentario puede estar influido por la

**Cuadro 25–2. Inmunosupresión y consideraciones reproductivas**

Fármaco	Categoría	Riesgo	Embarazo	Lactancia
Prednisona	B	Sin evidencia de riesgo en seres humanos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predisposición a hipertensión y preeclampsia (en dosis altas)</li> <li>• Riesgo controversial de paladar hendido (se estima en 1.3 a 3.3 por cada 1 000 embarazos); los estudios no han demostrado un riesgo incrementado de forma consistente</li> <li>• Sólo 3% del cortisol materno se transfiere a la circulación fetal, por lo que es poco probable el efecto de programación temprana en la vida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compatible</li> </ul>
Tacrolimus	C	Los riesgos no pueden ser descartados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los desenlaces dependen más de las condiciones maternas y no se influyen por el uso de ICN</li> <li>• Se puede asociar a parto pretérmino y bajo peso al nacer, insuficiencia renal transitoria, hipercalemia</li> <li>• La incidencia de defectos al nacer no es diferente de la de la población general</li> <li>• Aún se requiere evaluación de los efectos a largo plazo del uso de TAC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compatible</li> <li>• La exposición a la TAC es &lt; 0.3% de la dosis ajustada por peso de la madre</li> <li>• La lactancia no afecta la disminución de los niveles luego de nacer</li> <li>• Se debe considerar evaluar los niveles en el bebé mientras mantiene la lactancia</li> </ul>
Ciclosporina	C	Los riesgos no pueden ser descartados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su paso está restringido en la placenta por la bomba de glucoproteína P</li> <li>• Podría alterar el sistema inmunitario del bebé; sin embargo, no hay reportes</li> <li>• Se asocia a bajo peso al nacer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compatible</li> <li>• En niveles terapéuticos la cantidad en leche materna es &lt; 1 a 2% de los niveles de la madre</li> <li>• No se han reportado efectos adversos en el crecimiento o la función renal</li> </ul>
Sirolimus	C	Los riesgos no pueden ser descartados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos limitados en las paciente embarazadas</li> <li>• Efectos antiproliferativos, no se recomienda en el embarazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No recomendado por información limitada</li> </ul>

**Cuadro 25–2 (continuación). Inmunosupresión y consideraciones reproductivas**

Fármaco	Categoría	Riesgo	Embarazo	Lactancia
Everolimus	C	Los riesgos no pueden ser descartados	No recomendado por contar con información limitada	No recomendado por información limitada
Azatioprina	D	Evidencia de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asociado a prematuridad y bajo peso al nacer</li> <li>• Leucopenia neonatal, bajas plaquetas, hipoplasia de timo</li> <li>• Las inmunoglobulinas bajas se resuelven en un año</li> <li>• El uso en los padres con trasplante no incrementa el riesgo de eventos adversos en el bebé (se puede continuar el uso antes, durante y después de la concepción)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compatible</li> <li>• Con dosis de hasta 200 mg/día los niveles de metabolito activo van de bajos a indetectables en la leche materna o la sangre del bebé</li> <li>• Sin reportes de efectos adversos en la inmunidad, la infección o el crecimiento en niños a 3.5 años de seguimiento</li> </ul>
Micofenolato de mofetilo	D	Evidencia de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contraindicado en el embarazo</li> <li>• Se asocia a abortos y malformaciones fetales que afectan los oídos, las extremidades, el corazón, el esófago y los riñones</li> </ul>	Uso no recomendado por datos en el embarazo

INC: inhibidores de calcineurina; TAC: tacrolimus. Modificado de las referencias 1, 9 y 18.

actividad funcional de la glucoproteína P.<sup>18</sup> No parece ser teratogénica. No se han observado efectos en la lactancia.<sup>18</sup>

El tacrolimus puede disminuir el conteo de espermatozoides y la motilidad, pero no se conocen los efectos en las hormonas foliculoestimulante, luteinizante y testosterona.<sup>1</sup> Puede cruzar la placenta con una concentración de 71% la de la sangre materna.<sup>18</sup> En el feto el metabolismo del tacrolimus es limitado y las bajas concentraciones fetales del fármaco pueden ser debidas a la glucoproteína P en la placenta. Se ha considerado que el riesgo de malformaciones es bajo, pero se ha reportado un riesgo incrementado de bajo peso al nacer y de parto pretérmino<sup>6,18</sup> (se debe tomar en consideración la política obstétrica de parto temprano); a su vez los datos del *Transplant Pregnancy Registry International* han mostrado desenlaces favorables.<sup>1</sup> La lactancia no debe ser descontinuada, pero se sugiere monitorear los niveles en el bebé.<sup>18</sup>

## Inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos

En los hombres se ha reportado que el sirolimus produce distrofia tubular seminífera, disminución del conteo de espermatozoides y de su movilidad, y alteración de la síntesis de testosterona (células de Leydig) con menos testosterona libre.<sup>1</sup> En los modelos experimentales los inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos incrementan la mortalidad del feto y en el *Transplant Pregnancy Registry International* se reporta el uso de everolimus en 17% de los abortos.<sup>1</sup> No se han observado efectos teratogénicos en ratas o conejos. Hasta ahora no existe suficiente información acerca de las mujeres embarazadas y el uso de estos fármacos.<sup>1,18</sup>

## Inhibidores de la síntesis de nucleótido

Los linfocitos T activados requieren la síntesis de nucleótidos para proliferar y diferenciarse en células T efectoras.<sup>18</sup> En este escenario se contemplan la azatioprina y las sales de micofenolato.

Luego de su ingesta la azatioprina se transforma en 6-mercaptopurina por glucuronidación hepática y eritrocítica. Después es transformada en nucleótidos de mercaptopurina, los cuales inhiben la síntesis y la utilización de precursores de RNA y DNA. Se considera que puede ser usada en el embarazo, y se tienen datos de estudios en pacientes con lupus y en el trasplante.<sup>6</sup> Existen reportes con lesiones cromosómicas leves (cambio de cromátide hermana), pero los efectos a largo plazo se desconocen.<sup>18</sup>

Existen dos tipos de sales de micofenolato: micofenolato de mofetilo y micofenolato de sodio.<sup>18</sup> Es importante que si se usan dichas sales se utilicen al menos dos métodos anticonceptivos si la tasa de falla es  $> 1\%$ .<sup>10</sup> Se considera que sólo los dispositivos intrauterinos o los implantes subcutáneos podrían ser suficientes como monoterapia.<sup>1</sup> Usado en el primer trimestre se asocia a pérdida de la gestación (de 22 a 25% de incidencia) y a incremento de efectos teratogénicos (en oídos, faciales-orales, extremidades, corazón, esófago, riñón), por lo que no se debe utilizar en el embarazo, y en caso de un embarazo durante su uso se debe suspender el medicamento lo antes posible y cambiar a azatioprina, o realizar una modificación completa del esquema de IMS.<sup>10,18</sup> En los hombres sexualmente activos se recomienda utilizar anticonceptivos durante 90 días luego de discontinuar el medicamento, e incluso evitar la donación de espermatozoides los siguientes 90 días.<sup>1</sup>

## CONCLUSIONES

El trasplante restaura la fertilidad de forma rápida, por lo que es importante ser sistemáticos en la evaluación de las intenciones de embarazo y el uso de anticon-

ceptivos en la clínica de trasplante. Si bien no se dispone de datos a largo plazo de la seguridad de exposición antenatal, con un seguimiento adecuado el embarazo es posible. La lactancia es posible y segura para el bebé. En caso de duda se puede consultar la base de datos de fármacos y lactancia (LactMed®): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>.

## REFERENCIAS

1. **Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J, Forde KA, Khungar V et al.**: Reproductive health and liver disease: practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;73:318–365.
2. **Ritchie J, Seidman D, Srisengfa Y, Perito ER, Sarkar M**: Family planning in liver transplant: patient and provider knowledge and practices. *Liver Transpl* 2020;26:1233–1240.
3. **González CA, Olivas MA, Ruiz MJ, Servín RM, Kauffman OE et al.**: Cirrhosis etiology trends in developing countries: transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *Lancet Regional Health* 2022;7:100151.
4. **Valentín N, Guerrero I, Rozenshteyn F, Pinotti R, Wu YC et al.**: Pregnancy outcomes after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2021;116:491–504.
5. **Magro JTJ, Mendes KDS, Galvão CM**: Sexual aspects of liver transplant candidates and recipients: evidence available in the literature. *Rev Lat Am Enfermagem* 2018;26:e3033.
6. **McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC, Busch AMH, Calcaterra SM et al.**: Long-term management of the liver transplant patient: recommendations for the primary care doctor. *Am J Transplant* 2009;9:1988–2003.
7. **Parolin MB, Rabinovitch I, Urbanetz AA, Scheidemantel C, Cat ML et al.**: Impact of successful liver transplantation on reproductive function and sexuality in women with advanced liver disease. *Transplant Proc* 2004;36:943–944.
8. **Flemming JA, Mullin M, Lu J, Sarkar MA, Djerboua M et al.**: Outcomes of pregnant women with cirrhosis and their infants in a population-based study. *Gastroenterology* 2020; 159:1752–1762.
9. **Jabiry Zieniewicz Z, Dabrowski FA, Pietrzak B, Wyzgal J, Bomba OD et al.**: Pregnancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl* 2016;22:1408–1417.
10. **Davis Kankanamge C, Higgins J, Allsworth JE, Strickland J**: Menstruation and contraception patterns of female adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2020;24: e13817.
11. **McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA et al.**: Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1592–1599.
12. **Szpotanska Sikorska M, Pietrzak B, Wielgos M**: Contraceptive awareness and birth control selection in female kidney and liver transplant recipients. *Contraception* 2014;90:435–439.
13. **Suárez MS, Prieto RV, Changüí YM, Rivero HH, Cordovés JD et al.**: Embarazo y trasplante hepático en pacientes cubanas. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2011;37(1).
14. **Kushner T, Reau N**: Changing epidemiology, implications, and recommendations for hepatitis C in women of childbearing age and during pregnancy. *J Hepatology* 2021;74:734–741.
15. **Dommergues JP, Letierce A, Bernard O, Debray D**: Medical follow-up, personal experi-

- ences and everyday life of young adults after liver transplantation during childhood. *Bull Acad Natl Med* 2008;192:1641–1654.
16. **Coscia L, Daly T, Nathan H, Armenti D, Kliniewski D et al.:** Transplant Pregnancy Registry International. *Transplantation* 2017;101:S64.
  17. **Szymusik I, Szpotanska SM, Mazanowska N, Ciszek M, Wielgos M et al.:** Contraception in women after organ transplantation. *Transplant Proc* 2014;46:3268–3272.
  18. **Ponticelli C, Moroni G:** Fetal toxicity of immunosuppressive drugs in pregnancy. *J Clin Med* 2018;7:552.
  19. **Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry Bibee E, Horton LG et al.:** U. S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65:1–103.



---

## Retrasplante hepático

---

*Marco A. Olivera Martínez, Nathalie Khoury, Faruq Pradhan*

### INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para toda hepatopatía terminal aguda o crónica. La sobrevida de este procedimiento a 1, 5 y 10 años es de aproximadamente 92, 83 y 75%, respectivamente, aunque es variable dependiendo de la fuente que se consulte.

El retrasplante hepático (RTH) es la única opción terapéutica para los individuos que desarrollan falla irreversible del órgano después de un trasplante hepático primario. Su ejecución presenta retos técnicos, logísticos y éticos que deben ser analizados individualmente por los grupos institucionales dedicados a la medicina y la cirugía de trasplante, ya que el éxito de un segundo, tercer o cuarto trasplante hepático en un paciente depende de la selección cuidadosa del mejor candidato durante el intervalo más apropiado que garantice el mejor pronóstico funcional y de sobrevida para el injerto y el paciente, respectivamente. Es bien sabido que la sobrevida después de un RTH es menor que la esperada para un trasplante hepático primario;<sup>1</sup> al mismo tiempo, también se asocia con mayor morbilidad perioperatoria, estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos y mayores costos para los servicios de salud.

La primera serie de RTH la ejecutó en 1968 T. Starzl, con una sobrevida de solamente 22% (6/27 pacientes) a seis meses.<sup>2</sup> Desde entonces la proporción de RTH necesarios ha disminuido desde 30% en la década de 1980 hasta aproximadamente 6% en la actualidad.<sup>3</sup> Esta reducción se ha atribuido a múltiples factores que incluyen mejoría y avance de las técnicas quirúrgicas, progreso en la preser-

vación de órganos y desarrollo de medicamentos inmunosupresores y antivirales para el tratamiento de la hepatitis B y la hepatitis C.<sup>4</sup>

Las indicaciones para el RTH también han visto cambios a lo largo del tiempo. Entre las décadas de 1960 y 1980 el rechazo agudo y el crónico eran las indicaciones más comunes. Actualmente la falla de función primaria causa cerca de 70% de los RTH, y las complicaciones vasculares, predominantemente la trombosis de la arteria hepática, ocupan el segundo lugar en frecuencia durante el primer año después del trasplante hepático primario. Después del primer año postrasplante primario la recurrencia de la enfermedad primaria y el rechazo crónico son las indicaciones más frecuentes de RTH. La colangiopatía isquémica que se presenta después del trasplante de hígado proveniente de donante con muerte cardíaca constituye también una indicación importante de RTH.<sup>5</sup>

Otra peculiaridad del RTH respecto al trasplante primario es que algunos grupos han asociado parcialmente su pronóstico al intervalo que transcurre entre la falla del injerto primario y la necesidad de ejecutar el RTH. La temporalidad para el RTH se puede clasificar en temprana y tardía; los casos más urgentes suceden, desde luego, en la fase temprana. La correlación entre la temporalidad y el pronóstico de un RTH ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo, quizá asociado a la depuración de las técnicas quirúrgicas utilizadas en este procedimiento.<sup>6</sup>

Este capítulo tiene el objetivo de revisar brevemente los aspectos básicos del RTH. Las consideraciones técnicas y los resultados de RTH en la población pediátrica serán cubiertos por separado.

## **INDICACIONES**

El RTH es el único recurso disponible para el manejo de la falla irreversible de un injerto hepático primario. Esto puede suceder en cualquier momento después de un trasplante hepático; sin embargo, la temporalidad en la presentación de dicha falla tiene implicaciones para la asignación de prioridad para volver a incluir en la lista a estos pacientes y el potencial pronóstico.

### **Retrasplante hepático temprano**

Este término incluye los RTH que se ejecutan en los primeros 30 días después del trasplante primario y que con más frecuencia se deben a falla primaria del injerto (FPI) (hasta siete días después del trasplante primario) y complicaciones vasculares, principalmente trombosis de la arteria hepática (TAH). La trombosis portal postrasplante ha disminuido como indicación para RTH, debido a la disponibili-

dad de técnicas en radiología intervencionista y quirúrgicas con las que se puede realizar trombólisis sin la necesidad de recurrir al RTH.

La TAH y la FPI son indicaciones para un RTH de emergencia. La presentación de ambas entidades es súbita y tiene un pronóstico pésimo si se las deja evolucionar de forma natural. De ahí que los pacientes que presentan estas complicaciones ameritan ser incluidos de nueva cuenta en la lista para trasplante con prioridad máxima.

El caso de la FPI se debe a múltiples factores tanto por parte del receptor como del donante. Los pacientes que se encuentran en estado crítico antes del trasplante primario, con falla de la función renal y con requerimiento de vasopresores para mantener su estabilidad hemodinámica, tienen un mayor riesgo de presentar esta complicación. En cuanto al donante, se han documentado algunas variables que se asocian con más frecuencia a la FPI: tiempo de isquemia fría mayor de 12 h, infiltración grasa del hígado mayor de 30%, edad del donante mayor de 50 años (principalmente en los receptores que requieren trasplante por hepatitis C) y discrepancia entre el tamaño del órgano donado y la talla del receptor (fenómeno de injerto pequeño). Es importante resaltar que estas variables pueden depender de la disponibilidad del centro de trasplantes para aceptar órganos provenientes de donantes marginales.

La TAH es una complicación que se presenta rara vez; aproximadamente 4% de todos los trasplantes hepáticos pueden desarrollar esta complicación, y es más frecuente en la población pediátrica. En los adultos es más frecuente cuando existe una discrepancia importante entre el calibre de las arterias hepáticas del donante y el de las del receptor.

La presentación de la FPI y la TAH es muy drástica. El caso de la falla primaria, se presenta normalmente en los primeros siete días después del trasplante con persistencia en la elevación de las aminotransferasas, principalmente la aspartato aminotransferasa  $> 3\ 000$  UI, la prolongación del tiempo de coagulación con índice normalizado internacional  $> 2.5$  y la presencia de acidosis láctica. Los pacientes pueden presentar encefalopatía metabólica persistente. La TAH se presenta con evidencia de daño hepático importante, con una elevación súbita de las dos aminotransferasas que acompañan a la ausencia de flujo en la arteria hepática, documentado por ultrasonido Doppler o por angiografía directa.

Los avances en las técnicas quirúrgicas y de preservación de órganos se manifiestan con una disminución en la necesidad de RTH para el manejo de la TAH de 8 a 3.7% en los últimos 18 años.<sup>4,6</sup>

## Retrasplante hepático tardío

La recurrencia de las enfermedades primarias del hígado y el rechazo crónico son las principales indicaciones del RTH tardío. En lo referente a la recurrencia de

la enfermedad primaria, hasta los primeros años de este siglo las hepatopatías causadas por virus de la hepatitis B y de la hepatitis C tenían una alta recurrencia postrasplante hepático.

Con la introducción de los análogos nucleósidos y nucleótidos y de la inmunoglobulina contra la hepatitis B la necesidad de retrasplantar a pacientes con esta enfermedad disminuyó drásticamente. Lo mismo sucedió después del advenimiento de los antivirales de acción directa en el caso de la hepatitis C. La tasa de respuesta viral sostenida (curación) con estos fármacos es mayor de 95% aun en presencia de inmunosupresión postrasplante hepático. Con estos conceptos en mente, la recurrencia de enfermedades autoinmunitarias y colestásicas, el rechazo crónico y la TAH de presentación tardía son las principales indicaciones de RTH tardío en la actualidad. La recurrencia de la hepatopatía crónica asociada al uso crónico de alcohol es una instancia rara que no representa una de las indicaciones principales para RTH.

Las enfermedades autoinmunitarias y colestásicas del hígado (hepatitis autoinmunitaria, colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria) tienen una recurrencia postrasplante que va de 5 a 30%, aunque en realidad cada una representa entre 4 y 6% de los RTH anuales.

Normalmente la presentación de la recurrencia de estas enfermedades ocurre después del primer año del trasplante primario, aunque existen casos descritos de hepatitis autoinmunitaria y colangitis biliar primaria con recurrencia después de unos meses del procedimiento inicial.

En los casos de enfermedades de etiología autoinmunitaria el Centro Médico de la Universidad de Nebraska utiliza un esquema de inmunosupresión en el que los esteroides se mantienen en dosis bajas en el largo plazo. Esta maniobra es preventiva para evitar la recurrencia de estas enfermedades, además de que es un abordaje similar al de otros centros de trasplante en EUA.

Otra entidad que se presenta en forma tardía es una modalidad de TAH. Cuando la disminución del flujo sanguíneo es paulatino e insuficiente para producir lesión hepatocelular la presentación es la de un cuadro colestásico con síndrome de desaparición de conductos biliares que histológicamente se caracteriza por presencia de escaso infiltrado inflamatorio con colestasis intensa.

En muchos casos la histología puede ser indistinguible de la causada por el rechazo crónico. Ambas entidades son susceptibles de ser tratadas mediante RTH tardío.

La presencia de colangiopatía isquémica después del trasplante de un órgano proveniente de donantes con muerte cardiaca o de un trasplante segmentario también se considera entre las entidades que pueden ser tratadas en forma definitiva con RTH. La mayoría de estos casos se presentan en forma tardía; en el caso de la colangiopatía isquémica la colocación de drenajes y sondas biliares puede retrasar la necesidad de un RTH.<sup>4</sup>

## Consideraciones técnicas

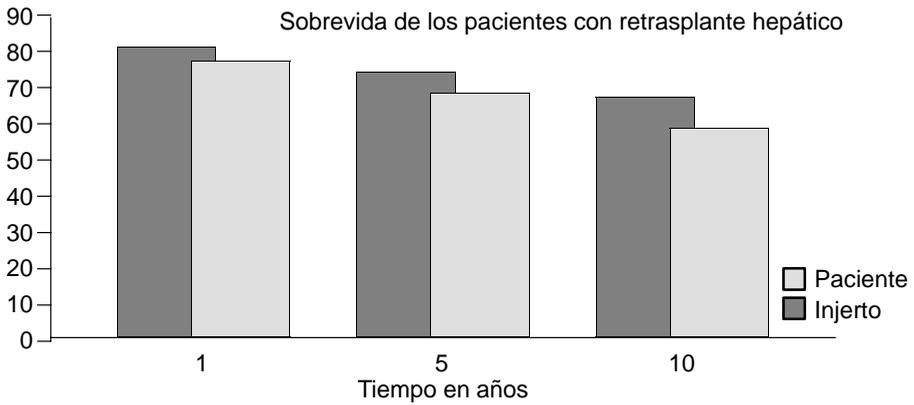
El análisis de la técnica quirúrgica y las complicaciones técnicas durante el RTH no se consideran parte del objetivo de este trabajo y serán discutidas en otro capítulo. Basta mencionar que el RTH es una operación que es técnicamente muy demandante para el equipo quirúrgico. La alteración de la anatomía regional creada durante el trasplante primario, la necesidad de anastomosis biliodigestiva y, en casos de RTH tardío, la presencia de adherencias y de flujo colateral en la circulación arterial y venosa del lecho hepático son algunas de las dificultades que hay que enfrentar durante un RTH.

## Resultados y evolución de los pacientes después del retrasplante hepático

Aunque los resultados de la sobrevida del injerto y los pacientes después de un RTH han mejorado, se sabe que existe una diferencia importante en su pronóstico al compararlo con el trasplante hepático primario. Un estudio publicado por la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) analizó estas poblaciones entre 1996 y 2005, y encontró que la sobrevida a uno, tres y cinco años después de un trasplante hepático primario era de 83, 75 y 69%, respectivamente, en tanto que para el RTH los mismos parámetros eran de 67, 60 y 53%, respectivamente.<sup>7</sup>

En primera instancia, los resultados del RTH temprano han sido analizados recientemente por el grupo de Sevilla. Cuevas López y col. analizaron 698 trasplantes hepáticos primarios, de los cuales 67 (9.6%) requirieron un RTH; entre esta población 30 (4.3%) pacientes requirieron RTH los primeros 30 días después del trasplante hepático. La mayoría de estos pacientes (60%) presentaron TAH como la causa del RTH. Esta subpoblación de pacientes se presentó con un promedio en la puntuación del modelo de enfermedad hepática terminal (MELD: *model for end stage liver disease*) de 18.7 puntos, en comparación con 12.6 puntos antes del trasplante primario; ello significa que la disfunción hepática antes del RTH es más grave que en los pacientes que requieren el trasplante primario. Es importante señalar que la población incluida en este estudio tenía una puntuación MELD muy baja antes del trasplante primario. La sobrevida de los pacientes que recibieron un RTH temprano fue de 83.3, 76.7 y 59.9% a uno, tres y cinco años, respectivamente.<sup>8</sup>

El grupo nacional australiano/neozelandés publicó en 2019 los resultados del RTH entre 1986 y 2017. Este grupo realizó 4 514 trasplantes hepáticos, de los cuales 302 (6.7%) recibieron uno o más RTH. La figura 26–1 muestra la sobrevida de los pacientes y los injertos en esta población. Las causas más frecuentes de RTH en este grupo fueron la TAH o trombosis portal (29%), la recurrencia de la



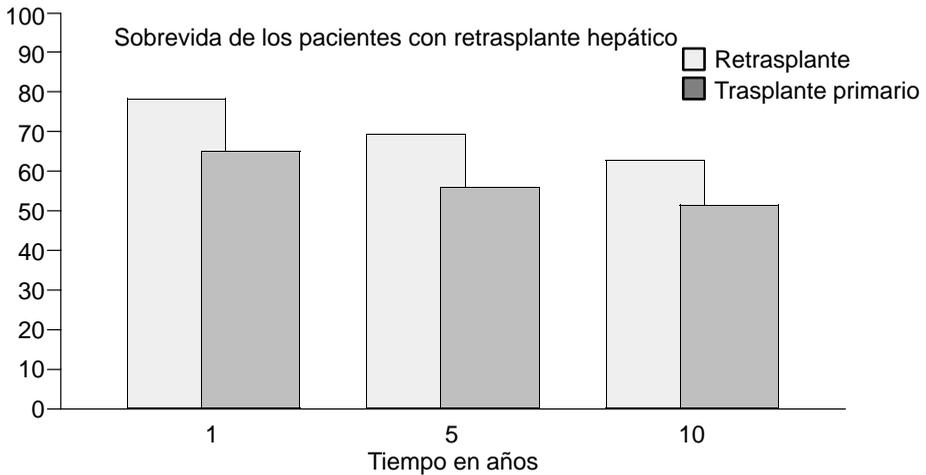
**Figura 26–1.** Sobrevida de pacientes (columnas claras) e injertos (columnas oscuras) después de retrasplante hepático. Estadísticas a 1, 5 y 10 años. Datos tomados de la referencia 9.

enfermedad primaria (21%) y la FPI (15%). La frecuencia de presentación ha variado desde el inicio de este análisis, por lo que los autores se toman la libertad de dividir la población de pacientes en dos grupos: los trasplantados entre 1986 y 2000, y los trasplantados entre 2001 y 2017. El primer grupo presentó una frecuencia discretamente más alta de RTH por rechazo agudo o crónico del injerto.<sup>9</sup>

Por otro lado, los canadienses Yoon y col. publicaron recientemente su experiencia nacional con RTH entre 2000 y 2018. En ese país se realizaron 5 805 trasplantes hepáticos en ese intervalo, de los cuales 377 requirieron un RTH (6.5%). Los autores notaron un incremento del número de retrasplantes a lo largo del tiempo y analizaron principalmente la sobrevida de los pacientes y la frecuencia de falla del injerto en quienes recibieron un RTH, y observaron que la sobrevida es de 77.1, 65.6 y 60% y la falla del injerto retrasplantado de 7.9, 12.5 y 13% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. En la figura 26–2 se muestran las diferencias en la sobrevida de los pacientes después del trasplante primario y después de un RTH en este grupo. Es evidente que la sobrevida después de un RTH es menor cuando se la compara con la sobrevida después de un trasplante hepático primario. Los autores concluyeron que la sobrevida después del RTH es mejor en los pacientes seleccionados y en quienes recibieron un RTH después de la introducción de tratamientos antiviral de la hepatitis C con antivirales de acción directa.<sup>10</sup>

## Factores de pronóstico

Todos los análisis de RTH coinciden en que los factores determinantes de mal pronóstico de este procedimiento son la puntuación del MELD > 25 puntos en



**Figura 26–2.** Sobrevivencia de los pacientes después del trasplante hepático primario (columnas oscuras) y después del retrasplante hepático (columnas claras). Estadísticas a 1, 5 y 10 años. Datos tomados de la referencia 10.

el momento de ser considerado para RTH, la presencia de falla renal, el tiempo de isquemia fría >12 h y la edad > 60 años del donante. Este último factor de riesgo es principalmente importante en los pacientes que reciben un RTH por recurrencia de infección por el virus de la hepatitis C, que en la actualidad representa una minoría de los RTH, debido al uso generalizado de los antivirales de acción directa antes y después del trasplante hepático.<sup>5</sup>

## COROLARIO

El RTH es el único recurso disponible para los pacientes con falla irreversible de un hígado previamente trasplantado. Es considerado un procedimiento de alto riesgo, con una supervivencia menor que la del trasplante primario; representa retos técnicos, logísticos y éticos que deben ser abordados por un equipo experimentado en su realización. El RTH representa también un reto a los recursos de los sistemas de salud involucrados en realizarlo, y se debe entender que el hecho de haber recibido un trasplante primario no debe interferir con la decisión para considerar a un individuo como candidato al procedimiento.

Por fortuna, el RTH representa menos de 10% de los trasplantes hepáticos realizados anualmente a nivel global. El desarrollo de mejores inmunosupresores, con diversos mecanismos de acción, la depuración de las técnicas quirúrgicas, los avances en la procuración de órganos y el advenimiento de agentes antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis C han contribuido a ello.

Aunque el pronóstico de sobrevida de los injertos y los pacientes después de un RTH es menor que el de los pacientes con trasplante hepático primario, la selección cuidadosa del candidato ideal y un manejo multidisciplinario e integral son indispensables para el mejoramiento de estos parámetros.

## REFERENCIAS

1. **Lang H, Sotiropoulos GC, Beckenbaum S et al.**: Incidence of liver retransplantation and its effect on patient survival. *Transplant Proc* 2008;40:3201–3203.
2. **Starzl TE, Iwatsuki S, van Thiel TH et al.**: Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982;2:614–636.
3. **Kim WR, Lake JR, Smith JM et al.**: OPTN/SRTR 2016 annual data report: liver. *Am J Transplant* 2018;18(18 Suppl 1):172–253.
4. **Yeh H, Vagefi P, Markmann JF, Busuttil RW**: Retransplantation. En: *Transplantation of the liver*. 3ª ed. Elsevier Saunders, 2015:801–810.
5. **Kitchens WH, Yen H, Markmann JF**: Hepatic retransplant: what have we learned? *Clin Liver Dis* 2014;18:731–751.
6. **Berumen J, Hemming A**: Liver retransplantation. How much is too much? *Clin Liver Dis* 2017;21:435–447.
7. **Magee JC, Barr ML, Basadonna GP et al.**: Repeat organ transplantation in the United States, 1996–2005. *Am J Transplant* 2007;7:1424–1433.
8. **Cuevas LMJ, Cepeda FC, Suárez AG et al.**: Results of early liver retransplantation. *Transplant Proc* 2020;52:1486–1488.
9. **Jeffrey AW, Delriviere L, McCaughan G et al.**: Excellent contemporary graft survival for adult liver retransplantation: an Australian and New Zealand registry analysis from 1986 to 2017. *Transplant Direct* 2019;5(8):e472.
10. **Yoon PD, Patel MS, Murillo PCF et al.**: Outcomes of adult liver retransplantation: a Canadian National Database analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2022;2022:9932631.

---

## Patología del trasplante hepático

---

*Orlando Emmanuel Falcón Antonio, José Jessurun*

### INTRODUCCIÓN

La información derivada del análisis microscópico de la biopsia hepática es indispensable para la evaluación de las entidades en las que este procedimiento es la regla de oro para su diagnóstico. Este procedimiento es de vital importancia en los pacientes que han recibido un trasplante hepático. Es importante considerar que el cilindro de tejido que se obtiene a través de la biopsia hepática percutánea representa 1/200 000 del volumen de este órgano, lo que no representa un problema para la evaluación de los padecimientos que afectan difusamente al órgano, pero sí para las lesiones de distribución limitada.<sup>1</sup> En caso de sospechar algún proceso focal se recomienda la obtención de tejido involucrado por la lesión y, de preferencia, del parénquima no afectado.

Son múltiples los procesos patológicos que afectan a los pacientes con trasplante hepático. El diagnóstico de rechazo es la indicación más frecuente de la biopsia hepática, pero ciertamente no la única, ya que este procedimiento es muy útil para evaluar otras complicaciones, como recurrencia de la enfermedad original, infecciones, procesos metabólicos y neoplásicos, daño por medicamentos, etc. Por eso resulta esencial seguir las siguientes recomendaciones, que garantizan la óptima evaluación del tejido:<sup>2</sup>

- **Temporalidad:** momento en el que fue realizado el procedimiento, así como el tiempo de evolución desde que se presentaron las alteraciones bioquímicas o clínicas.

- **Causa del trasplante:** conocimiento de la etiología que condicionó la falla del órgano y los agravantes.
- **Motivo de la toma de biopsia:** alteración clínica o bioquímica, e impresión diagnóstica clínica.
- **Estudios de laboratorio:** asociación precisamente con el patrón de alteración bioquímica en el momento.

La valoración por parte del departamento de anatomía patológica de la biopsia hepática se coloca en el rubro de auxiliares diagnósticos de laboratorio, por lo que se debe procurar un proceso operacional adecuado en tres fases:

- **Fase preanalítica:** procesos realizados antes del análisis del material para una mejor orientación, uso racional e interpretación de la muestra obtenida. Conviene tener la certeza de la correcta identificación del paciente mediante un etiquetado completo y que la muestra sea enviada en un medio de fijación adecuado para el material, para lo cual se recomienda formol a 10%, así como enviar la solicitud al servicio de anatomía patológica con un adecuado llenado de datos, incluyendo los datos personales, la impresión diagnóstica y la presencia de riesgo si se trata de un material infectocontagioso al conocerse la existencia de infección o sospecha de ella que suponga un riesgo con la manipulación del tejido.
- **Fase analítica:** incluye la evaluación propiamente del tejido, así como las medidas de aseguramiento de la calidad que se toman para llevarla a cabo. Se inicia con el proceso de inclusión del tejido, y se recomienda encarecidamente dividir el material obtenido en múltiples casetes o cápsulas, para la conservación del tejido en caso de que se requieran estudios de histoquímica o inmunohistoquímica, y el adecuado etiquetado de las cápsulas y las laminillas. Se realizan tinciones de histoquímica para la evaluación integral del parénquima hepático.
- **Fase posanalítica:** comprende la validación facultativa y la distribución de informes. Incluye la redacción de un reporte claro y conciso, y se recomienda realizar la descripción microscópica del material evaluado. Se categoriza la lesión de acuerdo con los consensos internacionales estandarizados, el reporte de estudios de inmunohistoquímica o auxiliares asociados, y el empleo juicioso de la información provista.

Para la valoración del tejido enviado se deben buscar criterios que cataloguen a la biopsia como suficiente y valorable, facilitando la certeza de un muestreo representativo y la emisión de una impresión diagnóstica veraz:<sup>2</sup>

- Obtención de parénquima hepático no subcapsular, debido al riesgo de sobrestimación del grado de fibrosis.



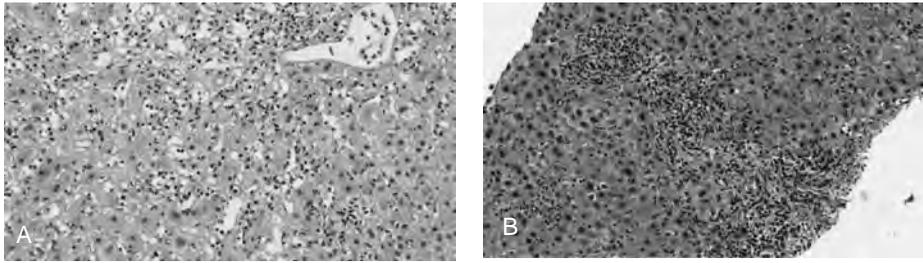
**Figura 27–1.** Biopsia hepática percutánea; muestreo de parénquima con una longitud adecuada, no fragmentada y con procesamiento correcto, después teñida en tinción de PAS. Es posible observar las características estructurales y realizar un conteo de los espacios porta. Resalta la inflamación en los espacios porta.

- La biopsia debe medir al menos 20 mm y contener un mínimo de 10 espacios porta valorables (figura 27–1); la sospecha de entidades específicas exige hasta 20 tractos portaales visibles (formas crónicas de rechazo).
- Las entidades clínicas específicas se caracterizan por la pérdida de la estructura normal, incluyendo los espacios porta (neoplasias, cirrosis), por lo que la valoración de suficiencia recae en el criterio del observador.

## EVALUACIÓN DE LA BIOPSIA HEPÁTICA

Hay que recordar que la estructura del parénquima hepático es una de las más complejas del organismo, en asociación con la doble irrigación, la versatilidad funcional y fisiológica, los múltiples tipos celulares que componen el parénquima hepático y su capacidad de reparación y regeneración característica. Se debe reportar lo siguiente:

- 1. Patrón de daño histológico:** mencionar el sitio de afección, el componente predominante y particularidades estructurales. La temporalidad determina los cambios en él, y la correcta interpretación es vital para asociarse al o los estímulos desencadenantes; no hay que olvidar que el componente inmunitario inherente al tejido hepático desempeña un papel predominante en la respuesta por estimulación antigénica de especímenes trasplantados. Se reporta de manera semicuantitativa (leve, moderado o grave) y se señalan los componentes celulares involucrados en la inflamación (figura 27–2).



**Figura 27-2.** **A.** Infiltrado inflamatorio moderado, sin tropismo específico por alguna estructura y de componente heterogéneo. **B.** Focalización en las áreas portal y periportal, de predominio linfoide.

2. **Grado de fibrosis:** la respuesta al daño en el parénquima se ve reflejada por el depósito de colágeno o, en las formas más avanzadas, la asociación a fibras elásticas, producto de la respuesta tisular en el sinusoides hepático por parte de las células de Kupffer y las células estrelladas de Ito. El grado de fibrosis se caracteriza mediante las tinciones de histoquímica (Masson, retículo, rojo sirio y fibras elásticas). La información se reporta como 0, F1, F2, F3 y cirrosis (figura 27-3).
3. **Esteatosis:** la acumulación excesiva de lípidos en su forma esterificada se refleja en el aspecto microscópico como vacuolas citoplasmáticas (esteatosis macrovesicular), cuyo depósito condiciona alteración de las vías metabólicas y estados proinflamatorios. Se reporta en un porcentaje semicuantitativo en relación con grados (0:  $\leq 5\%$ , G1: de 5 a 33%, G2: de 33 a 66%, G3:  $> 66\%$ ).



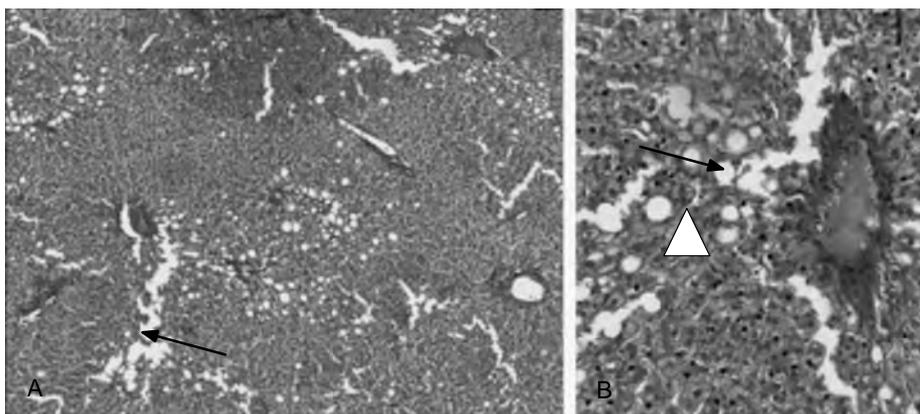
**Figura 27-3.** **A.** Tinción de Masson para la caracterización del grado de fibrosis. Se observa el recubrimiento de colágeno que acompaña a la estructura vascular (0). **B.** A pesar de la inflamación, la fibrosis es incipiente y apenas visible (G1). **C.** La cronicidad y la severidad se asocian a fibrosis en el parénquima (G2).

## EVALUACIÓN DE BIOPSIA CERO

La obtención de la biopsia del órgano procurado tiene como objetivo una evaluación cuidadosa que permita emitir la recomendación para su empleo al ser tejido viable para su utilización, así como contar con características observables que permitan inferir un estado funcional óptimo y caracterizar el daño tisular previo, incluso como enfermedades crónicas preexistentes no diagnosticadas o conocidas. Los criterios histológicos mencionados en las distintas guías que permiten realizar la recomendación para el uso del órgano desde el punto de vista histológico son el grado de esteatosis, el grado de fibrosis y el grado de inflamación (cuadro 27–1). Se debe mencionar que son múltiples las limitaciones inherentes al método de su procesamiento y evaluación, por lo que a continuación se realizan las siguientes recomendaciones.<sup>2</sup>

**Cuadro 27–1. Valoración de los criterios de utilidad en la biopsia cero hepática y recomendaciones de procesamiento**

Criterio	Escala de reporte	Dificultades/artificios	Recomendaciones
Esteatosis	Escala en cuartiles (0, G1, G2, G3)	El corte mediante criostato suele incrementar de manera artificial el grado de esteatosis  Los hígados con elevada esteatosis dificultan los cortes con criostato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar cortes con criostato de distintos grosores (se recomienda en 4, 5 y 6 µm)</li> <li>Estimación en porcentajes aproximados si no se puede determinar un valor exacto</li> </ul>
Fibrosis	Expresado en grados (0, F1, F2, F3, F4)	Determinación del grado de fibrosis y su sobreestimación  Vibración del tejido y obtención de cortes de grosor inadecuado para el criostato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar únicamente el depósito de fibrosis al menos 1 cm por debajo de la cápsula de Glisson</li> <li>Observar los cambios estructurales verdaderos asociados a la retracción y el desarreglo estructural en la tinción de hematoxilina y eosina</li> </ul>
Inflamación	Escala de Batts–Ludwig (de 0 a 4) para el grado y el estadio	La exposición al aire o superficies y la manipulación excesiva condicionan una respuesta inflamatoria  Tiempo transcurrido desde la toma de la biopsia y su procesamiento en la sala de estudios transoperatorios	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coordinación entre los múltiples equipos involucrados para optimizar los tiempos de evaluación</li> <li>Información clínica relevante del donante, con énfasis en el daño previo o entidades asociadas a daño hepático</li> </ul>

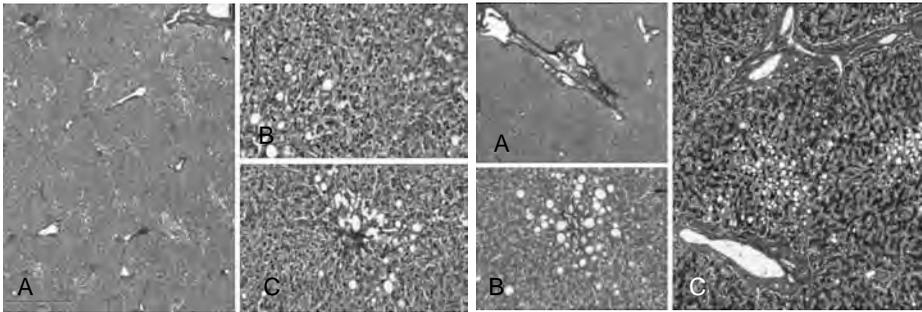


**Figura 27-4.** Ejemplos de corte realizado en un criostato para la valoración del implante hepático. **A.** Los artificios por “vibración” y “quiebre” (flecha) del tejido son frecuentes, así como la probabilidad de sobreestimación del valor de la esteatosis (triángulo). **B.** Se observa daño pericentral (antecedente de consumo de alcohol), con las limitaciones implicadas por el corte congelado.

El daño asociado a la preservación–daño por reperfusión está ligado a la isquemia como mecanismo fisiopatológico, con cambios histológicos específicos. La isquemia con la posterior reperfusión induce una respuesta inflamatoria con formación de especies reactivas de oxígeno, depleción de adenosín trifosfato y finalmente necrosis. El desarrollo de lesiones por isquemia–reperfusión ha sido catalogado como “isquemia fría” si histológicamente se ve reflejado daño en el endotelio del sinusoides hepático, e “isquemia caliente” si el daño está centrado en el hepatocito y asocia a colestasis.<sup>3</sup> Los cambios generalmente centrados en el área 3 de Rappaport (pericentral) que corresponden a formas moderadas se resuelven sin secuelas; sin embargo, las formas graves comprometen la viabilidad del órgano y se asocian a un incremento de la mortalidad (figuras 27-4 y 27-5).

## RECHAZO

Una de las consultas más comunes al departamento de patología la constituye la biopsia hepática percutánea, que continúa siendo la regla de oro no sólo para emitir una impresión diagnóstica, sino por la posibilidad de clasificación y estadificación de la actividad ante alteraciones bioquímicas, manifestaciones clínicas específicas o disfunción del órgano. El médico anatomopatólogo que trabaja con estos especímenes debe estar familiarizado con la manera de reportar, la historia clínica y los estudios paraclínicos realizados.



**Figura 27–5.** Mismo ejemplo que en la figura 27–4. Se aprecian las diferencias en la calidad de la tinción y la mejoría en la valoración del grado de esteatosis. El daño pericentral es visible. Se emplean tinciones de histoquímica para la estadificación de la fibrosis, esencialmente con tinción de Masson (**A** y **B**) y retículo (**C**).

El rechazo se define como una respuesta inflamatoria inmunitaria mediada por el sistema inmunitario del individuo receptor hacia los antígenos externos; en este caso el órgano implantado con potencial para generar daño tisular puede condicionar daño permanente en forma de fibrosis, colapso y necrosis. En todo órgano implantado ocurre algún grado de respuesta inmunitaria, con respuestas modificadas por estimulación antigénica previa y medicamentos inmunosupresores en búsqueda del desarrollo de cierto grado de inmunotolerancia.

Su clasificación ha sufrido modificaciones, y lo que antes se clasificaba como tres patrones de rechazo —formas hiperaguda, aguda y crónica—, en concordancia con el periodo de evolución, ha dado paso a una clasificación de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico involucrado, lo cual se ha reflejado en la nomenclatura adoptada en los consensos de Banff para la homogeneización de criterios.

## RECHAZO AGUDO MEDIADO POR LAS CÉLULAS T

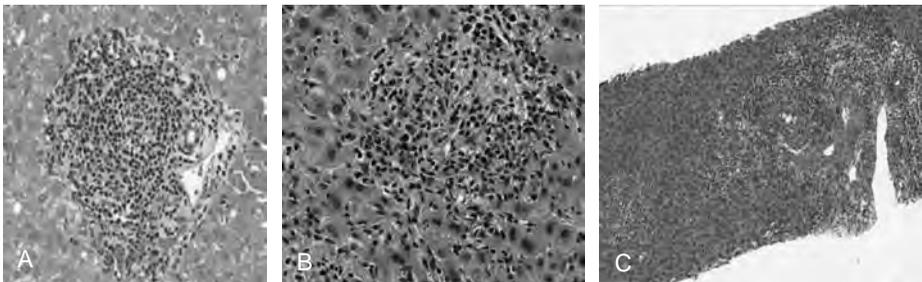
En el pasado era clasificado como rechazo celular agudo, pero el rechazo agudo mediado por las células T es el mecanismo fisiopatológico más reportado y comúnmente asociado a morbilidad del órgano trasplantado, por lo que es la forma más estudiada y mejor caracterizada. Los procesos involucran la activación de linfocitos T ubicados en los sinusoides hepáticos; tras la exposición de aloantígenos se desencadena una cascada de inflamación que inicia con la activación de las células inflamatorias locales, la quimiotaxis de elementos celulares proinflamatorios (neutrófilos, macrófagos) y la lisis, directamente efectuada por los linfocitos T con inmunofenotipo CD8.

El patrón histológico se caracteriza por daño tisular de todas las estructuras del parénquima, con distintos grados y respuestas observables, que por la dinámica y la sucesión de hechos reportados por múltiples autores y la formación de consensos hicieron posible estadificar los cambios en las biopsias para generar un índice de actividad de rechazo. En la valoración histopatológica se espera ver al menos dos de tres cambios, con distintos grados de afección y el involucro de tres compartimentos histológicos definidos.

## **Daño de los tractos portales/infiltrado inflamatorio portal**

El cambio más frecuente, evidente y el último en ser resuelto, aunque la forma de clasificar el rechazo es independiente de la temporalidad en la que se realizó el procedimiento quirúrgico, implica alteraciones de la composición. En las formas tempranas es característica una población mixta, de linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y macrófagos, y en las formas tardías se asocia un predominio de células mononucleadas, que en ocasiones simulan las hepatitis virales, por la formación de folículos linfoides. Los criterios son los siguientes:

- **Calificación P1:** ocasional involucro de los tractos portales, con expansión sin daño de la placa limitante; componente de predominio de linfocitos (figura 27–6A).
- **Calificación P2:** involucro de la mayoría de los tractos portales por un infiltrado de características heterogéneas. El involucro es por expansión, sin daño de la placa limitante (figura 27–6B).



**Figura 27–6.** Infiltrado inflamatorio periportal. **A.** Predominio linfoide, el infiltrado inflamatorio expande el tracto portal, sin generar daño de la placa limitante. **B.** Expansión del tracto con componente heterogéneo (linfocitos y polimorfonucleares). **C.** Tinción de Masson. Se aprecia infiltrado inflamatorio en todo el tracto portal a través de la imagen panorámica, con daño de la placa ductal y extensión a los acinos hepáticos.

- **Calificación P3:** cambios similares a los del criterio anterior; se agrega el daño de los hepatocitos del área 1 de Rappaport, con la presencia de inflamación (figura 27–6C).

## Daño de las estructuras biliares/inflamación y daño del ducto biliar

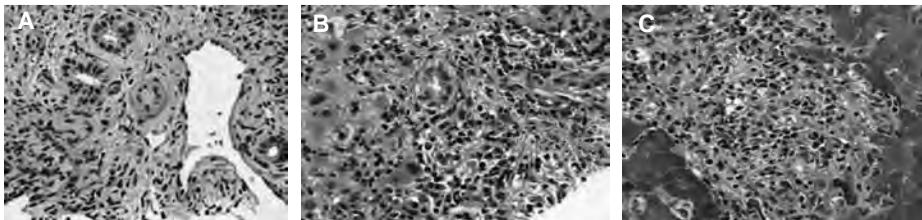
A evaluar en todos los tractos portaes valorables y los ductos de neoformación, estructura ductal y cambios citológicos; de ser posible el empleo de inmunohistoquímica para CK7 o CK19 para la caracterización del epitelio biliar.

- **Calificación B1:** infiltrado inflamatorio intraepitelial ocasional y cambios en el epitelio biliar de tipo reactivo, presente en la minoría de los ductos biliares (figura 27–7A).
- **Calificación B2:** involucro de la mayoría de las estructuras ductales, con cambios reactivos y degenerativos del epitelio biliar (figura 27–7B).
- **Calificación B3:** disrupción de la estructura ductal, desprendimiento de la membrana basal, daño presente en la mayoría o en todas las estructuras ductales (figura 27–7C).

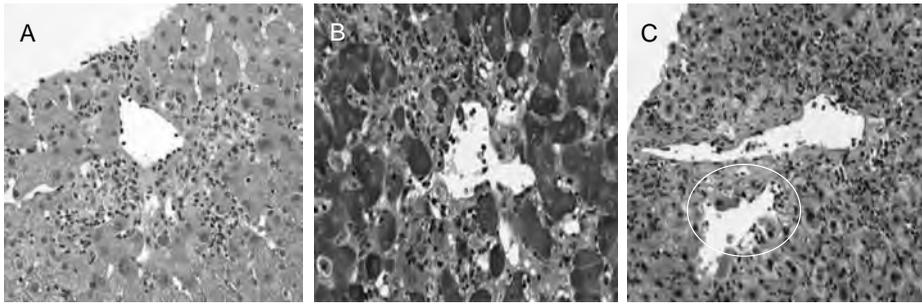
## Daño de estructuras vasculares/endotelitis

El mecanismo fisiopatológico dicta que los cambios iniciales deben ser buscados en las estructuras vasculares de pequeño calibre, después en la vena central y por último en los sinusoides hepáticos:

- **Calificación E1:** involucro de algunas estructuras vasculares presente en la vena porta y las vénulas hepáticas, y caracterizado por linfocitos subendoteliales (figura 27–8A).



**Figura 27–7.** Inflamación y daño de los ductos biliares. **A.** Los ductos biliares preservan su estructura, con cambios citológicos (pérdida de la relación núcleo–citoplasma). **B.** Regeneración ductal, alteración de la polaridad e hiperplasia del epitelio biliar. **C.** Ducto preservado adyacente a un ducto con disrupción total de la lámina basal.



**Figura 27-8.** **A.** Daño vascular. **A.** Infiltrado inflamatorio subendotelial y cambios reactivos mínimos en el endotelio. **B.** Infiltrado inflamatorio con daño en el endotelio, sin disrupción al parénquima subyacente. **C.** Disrupción de la estructura vascular, endotelio reactivo con necrosis y extensión a la vénula portal de entrada o *inlet venule* (adyacente al parénquima periportal).

- **Calificación E2:** inflamación subendotelial en la mayoría de las vénulas hepáticas y venas portales, con ocasional necrosis confluyente del territorio irrigado (figura 27-8B).
- **Calificación E3:** similar a E2, con disrupción de la estructura vascular y extensión del daño al parénquima adyacente (figura 27-8C).

La suma de los tres criterios histológicos genera una calificación para gratificar el rechazo agudo celular y generar un estadio de actividad:

- **Indeterminado (puntuación 0-1):** infiltrados inflamatorios portales o pericentrales sin suficiente daño tisular para cumplir los criterios diagnósticos de rechazo.
- **Leve o grado I (puntuación de 3 y 4):** infiltrado inflamatorio característico de rechazo mediado por linfocitos T en menos de 50% de los tractos portales (generalmente confinado a ellos), o menos de 50% de las áreas pericentrales; no asociado a necrosis o colapso del parénquima circundante.
- **Moderado o grado II (puntuación de 5 a 7):** inflamación característica que involucra > 50% de los tractos portales o de las áreas pericentrales, con asociación de necrosis o colapso del parénquima en la minoría de dichas áreas.
- **Grave o grado III (puntuación de 8 y 9):** similar al previo, mayor densidad del infiltrado inflamatorio y asociado a involucro del infiltrado inflamatorio hacia las áreas periportales o pericentrales; necrosis y colapso de la mayoría de dichas áreas.

Los consensos realizados por grupos multidisciplinarios mencionan la posibilidad de descripción como temprana/aguda y de inicio tardío; sin embargo, no son

estrictamente delineados en cuanto al tiempo transcurrido, ya que existe una considerable superposición y una estricta separación; tomando únicamente el tiempo de evolución, puede ser problemática.<sup>4,7</sup> Se hace una correlación entre las formas tempranas para cambios de menos de seis meses (presentación de aloantígenos con previa sensibilización) y las formas tardías (> 6 meses, presentación indirecta de aloantígenos).

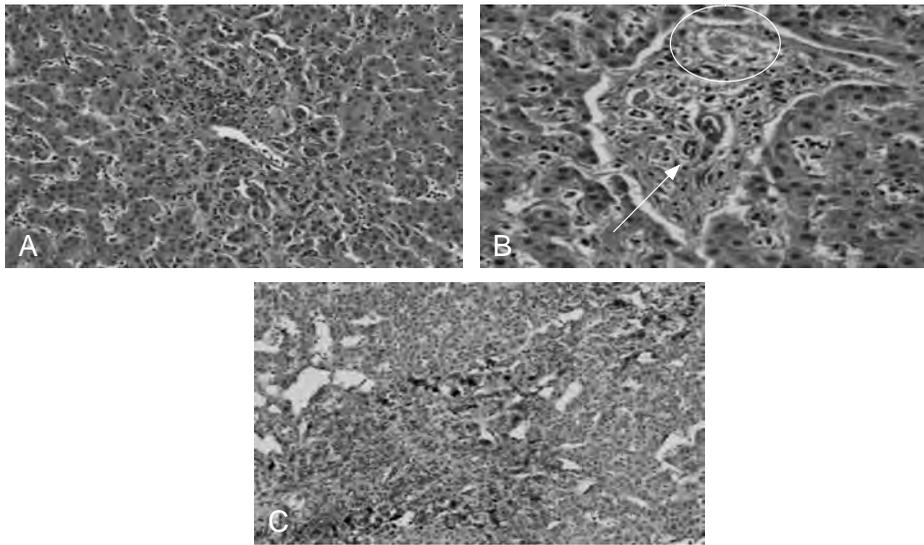
Se han caracterizado formas denominadas presentaciones atípicas, debido a su menor prevalencia y fisiopatología, y su historia natural aún por ser caracterizada. El rechazo rico en células plasmáticas (corresponde a cerca de 3% de las formas de rechazo después de seis meses del evento quirúrgico inicial)<sup>4</sup> requiere la caracterización de al menos 30% de células plasmáticas como parte del infiltrado inflamatorio (empleo de inmunohistoquímica CD38) y la presencia de anticuerpos séricos e hipergammaglobulinemia (en ocasiones con predominio de inmunoglobulina G4).<sup>4</sup>

## RECHAZO CRÓNICO

Es definido como la culminación del daño inmunomediado en el tejido hepático trasplantado por mecanismos múltiples, asociado a cambios potencialmente irreversibles, caracterizados histológicamente por dos rasgos: cambios degenerativos del epitelio biliar con la posterior pérdida irreversible de la arquitectura del ducto biliar de menor calibre (de ahí la denominación “ductopénico”) y el daño crónico de las estructuras vasculares, que conduce a obliteración de las luces, especialmente de las arterias de mediano y pequeño calibre en un patrón de “arteriopatía de células espumosas”. Al ser la fisiopatología más compleja y no completamente dilucidada, es frecuente la asociación de episodios previos de rechazo celular agudo.<sup>4,7</sup>

El daño histológico observado en las estructuras biliares inicialmente se refleja como cambios senescentes del epitelio biliar, disminución y pérdida de los ductos permanentes y neoformación. El cambio se ve plasmado con la pérdida de 50% de los ductos en las biopsias percutáneas (se deben evaluar al menos 20 tractos portales) en las formas tardías o < 50%, considerando las formas tempranas, pero asociado a cambios senescentes en la mayoría de los tractos portales (figura 27–9). Las arteriolas involucradas con una pérdida de al menos 25% de los tractos portales de forma temprana, asociada a inflamación de la íntima y a la presencia focal de macrófagos espumosos; la forma tardía se caracteriza por la afección de menos de 25% de las arteriolas, fibrosis moderada a grave, obliteración de luces vasculares y proliferación fibroíntima.

Es en esta forma de rechazo, especialmente en la forma tardía, se requiere un alto índice de correlación clinicopatológica —cambios sensibles pero inespecífi-



**Figura 27-9.** Rechazo crónico tardío **A.** Patrón de colestasis, inflamación moderada y ausencia de ductos biliares permanentes en el tracto portal. **B.** Tracto portal con cambios senescentes asociados a un evento inflamatorio crónico, un epitelio senescente (flecha) y alteraciones obliterantes vasculares (círculo). **C.** Inmunomarcación para CK7; evidencia la ductopenia y la senescencia del epitelio biliar.

cos (p. ej., isquemia inducida por eventos trombóticos con la subsecuente ductopenia)—; la afcción de la estructuras vasculares de mayor calibre no siempre se refleja en las biopsias percutáneas. Es importante orientar las categorías, específicamente en la forma tardía, debido a la escasa o nula respuesta al tratamiento.<sup>4</sup>

## RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS

En el pasado era denominado rechazo humoral, y es una forma que se complementa al caracterizarse los anticuerpos séricos circulantes, con característica de anticuerpos preformados o *de novo* específicos contra el donante, que tras la titulación y su caracterización se debe realizar la correlación con los hallazgos histológicos. La fisiopatología está relacionada con el depósito endotelial de luces vasculares de pequeño calibre y después en los sinusoides hepáticos, con la subsecuente activación del sistema de complemento, la formación de la anafilotoxina C5a, el reclutamiento de células inflamatorias y daño endotelial, y la consecuente disrupción de la estructura vascular.<sup>1</sup>

Las formas tempranas se presentan como formas de rechazo resistentes a los esteroides en un periodo mediato al trasplante; coexiste con la forma mediada por

células T. Las características histológicas incluye edema del tracto portal, hemorragia, reacción ductular prominente, vasos con aspecto dilatado, hipertrofia de endotelio, vasculitis y células inflamatorias presentes en el lumen vascular. Los eosinófilos son en ocasiones prominentes, y se recomienda el empleo de complemento C4d. La forma crónica está siendo reconocida como una potencial causa de falla tardía del injerto, que consiste en infiltrado inflamatorio periportal y obliteración del tracto portal, así como fibrosis sinusoidal. El diagnóstico recae en la combinación de hallazgos histológicos, la demostración del depósito de C4d, la presencia de anticuerpos séricos y la exclusión de otras causas de rechazo o daño. La presentación del sistema de antígeno leucocitario humano mediado por los linfocitos T es una forma de rechazo poco común en el trasplante hepático, en parte asociado a la capacidad del parénquima para realizar un aclaramiento de antígenos circulantes y la dificultad de éstos por depositarse en el intersticio, el endotelio y la ausencia de membranas basales definidas en asociación al componente epitelial.<sup>4</sup>

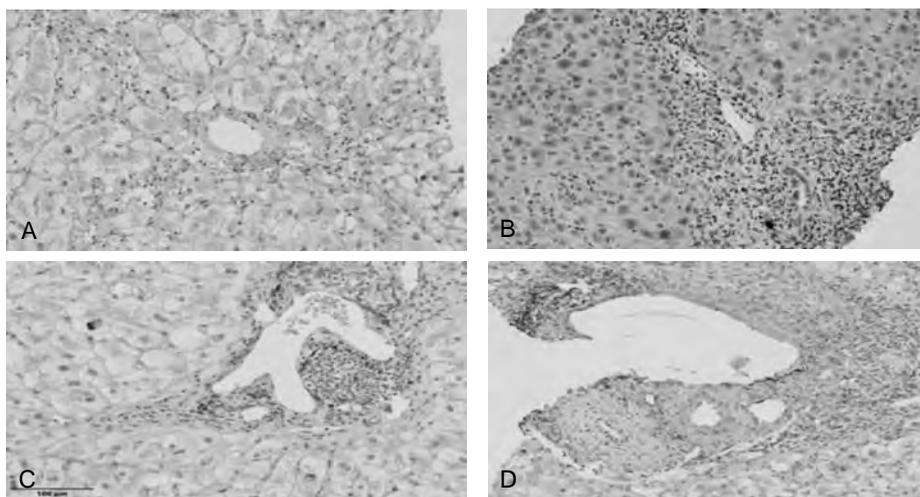
Los criterios establecidos para el diagnóstico definitivo requieren la presencia de los siguientes elementos:<sup>5</sup>

- Patrón histológico de daño consistente, que incluye hipertrofia del endotelio de la microvasculatura portal, dilatación portal capilar, vasculitis con componente mixto (monocitos, neutrófilos y eosinófilos), edema portal, reacción ductular, colestasis de grado variable, arteritis necrosante y necrosis de los hepatocitos periportales.
- Anticuerpos positivos específicos para donante.
- Depósito en la microvasculatura portal de C4d de manera difusa (calificación de 3 (cuadro 27–2 y figura 27–10).
- Exclusión razonable de otros mecanismos de daño tisular con patrones histológicos similares.

Se permite determinar la probable etiología del rechazo crónico mediado por anticuerpos en un escenario en el que no se cuente con inmunohistoquímica para C4d, obteniendo valores < 3 o un patrón histopatológico discreto.

**Cuadro 27–2. Reporte de inmunomarcación para el complemento C4d**

Calificación C4d	Criterio
0	Sin depósito de C4d en la microvasculatura portal
1	Deposito mínimo: < 10% de los tractos portales
2	Focal: de 10 a 50% de los tractos portales
3	Difuso: > 50% de los tractos portales, con extensión hacia los sinusoides hepáticos y las vénulas del sinusoides hepático

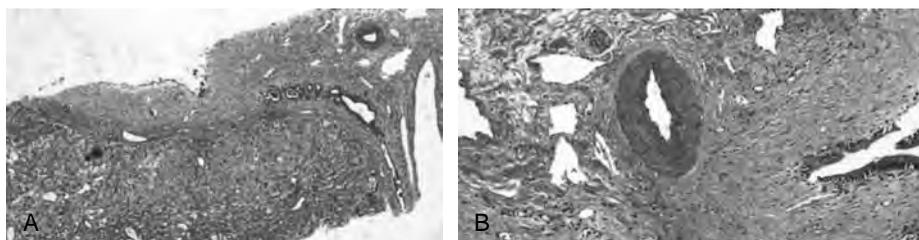


**Figura 27–10.** Ejemplos de inmunomarcación para C4d. **A.** Biopsia hepática, con puntuación 0. La búsqueda en las luces vasculares portales fue negativa en los campos evaluados. **B.** Inmunomarcación con puntuación de 1: positividad mínima en la vena portal e inconstante (< 10% de tractos portales). **C.** Inmunomarcación con una puntuación de 2: positividad que involucra la circunferencia en 10 a 50% de los tractos portales. **D.** Marcación difusa (> 50%) con involucro de los sinusoides.

## RECHAZO CRÓNICO MEDIADO POR ANTICUERPOS

Rechazo mediado por complejos autoinmunitarios que resulta en inflamación persistente y fibrosis significativa, aunque con una menor caracterización respecto al resto de las formas. La dificultad en la identificación de estos pacientes radica en la variabilidad del tiempo de expresión de la enfermedad y los grados clínicos de su manifestación, todo ello debido a las condiciones fisiológicas y estructurales únicas del parénquima hepático y la variabilidad en el escenario clínico particular de cada caso. Las formas manifiestas se estiman en 8 a 15%<sup>5</sup> de los pacientes que desarrollan anticuerpos *de novo*; el paradigma lo constituyen los pacientes pediátricos con procesos de seguimiento mayor de 10 años.

Los modelos propuestos de patrón histológico coinciden en cuanto al patrón de inflamación pericentral y portal, la actividad de interface y la fibrosis, asociado al depósito de C4d. Los cambios histopatológicos en los reportes de caso han sido difíciles de reproducir; sin embargo, el consenso actual se dirige al reconocimiento de la desorganización del acino hepático asociado a distintos grados de fibrosis<sup>5</sup> (figura 27–11).



**Figura 27–11.** Rechazo crónico mediado por anticuerpos. **A.** Alteraciones asociadas a colapso, pérdida de parénquima y depósito de colágeno; el daño vascular se conserva con hiperplasia de la íntima y de la media, y se observa mejor con mayores aumentos. **B.** Fibrosis y colapso con pérdida de parénquima, y cambios similares por engrosamiento vascular.

## INFECCIONES

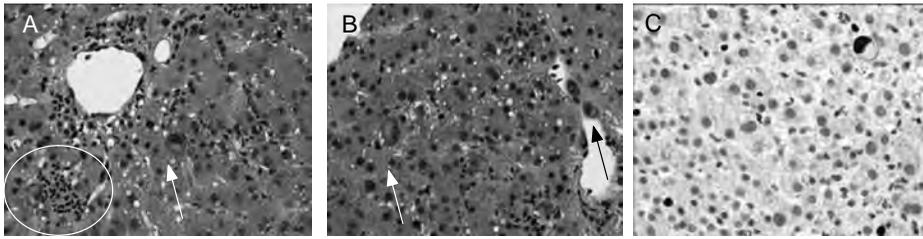
El estado de inmunosupresión inherente al paciente que recibió trasplante predispone a la adquisición de procesos infecciosos oportunistas en el órgano en cuestión, motivo por el cual se hace hincapié en no centrar la atención de manera total en diagnosticar el proceso de rechazo o la recurrencia de los procesos previos. Los agentes principalmente relacionados se muestran en el cuadro 27–3.

### Alteraciones vasculares asociadas

Usualmente son diagnosticadas mediante estudios de imagenología; sin embargo, la biopsia confirma los estados de desequilibrio en la irrigación tisular, que

**Cuadro 28–3. Principales agentes infecciosos y hallazgos histopatológicos característicos**

Agente	Hallazgos	Auxiliares de diagnóstico
Virus del herpes	Necrosis zonal, sobre todo en el área 3 Cambios citopáticos (infrecuente en los hepatocitos) consistentes en multinucleación, moldeamiento y marginación	Inmunohistoquímica para virus del papiloma humano tipos 1 y 2
Citomegalovirus	Cambio citopático en las células endoteliales, el epitelio biliar y rara vez en los hepatocitos (figura 27–12) Formación de microabscesos en el parénquima hepático	Inmunohistoquímica para citomegalovirus (figura 27–12)
Bacterias	Necrosis licuefactiva Inflamación aguda, predominio de neutrófilos y macrófagos	Tinciones de histoquímica (PAS, Gram, Grocott, Ziehl–Neelsen)



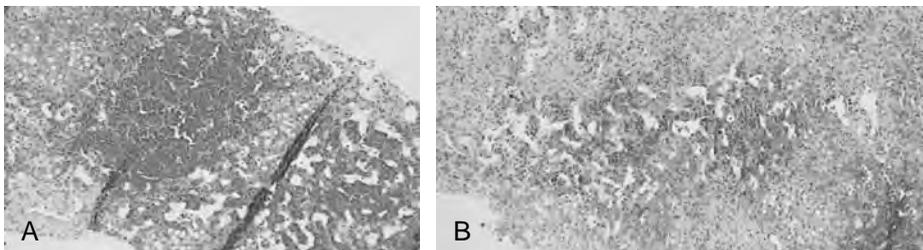
**Figura 27-12.** **A y B.** Hallazgos histológicos de infección por citomegalovirus: cambios citopáticos/citomegalia en los hepatocitos y el endotelio (flechas), inclusiones nucleares basófilas y microabscesos de polimorfonucleares (círculo). **C.** Positividad inmunohistoquímica que confirma la infección.

condiciona isquemia y en ocasiones procesos trombóticos y asociados a obstrucción del flujo y al bloqueo venoso, con un aspecto histológico similar al del síndrome de Budd-Chiari<sup>3</sup> (figura 27-13).

- **Valoración de las tríadas portales:** se espera encontrar de manera ocasional díadas o incluso pentadas, así como la presencia de espacios portales con arterias o venas no pareadas, congestión y dilatación vascular.
- **Congestión y dilatación sinusoidal y pericentral:** los procesos que limitan el drenaje vascular se ven reflejados de manera secuencial en orden consecutivo, afectando la región pericentral y después el sinusoides hepático.

## EVALUACIÓN DEL EXPLANTE

Los pasos iniciales para considerar el trasplante hepático consisten en la mayoría de los casos en la emisión de un diagnóstico histopatológico que establece un

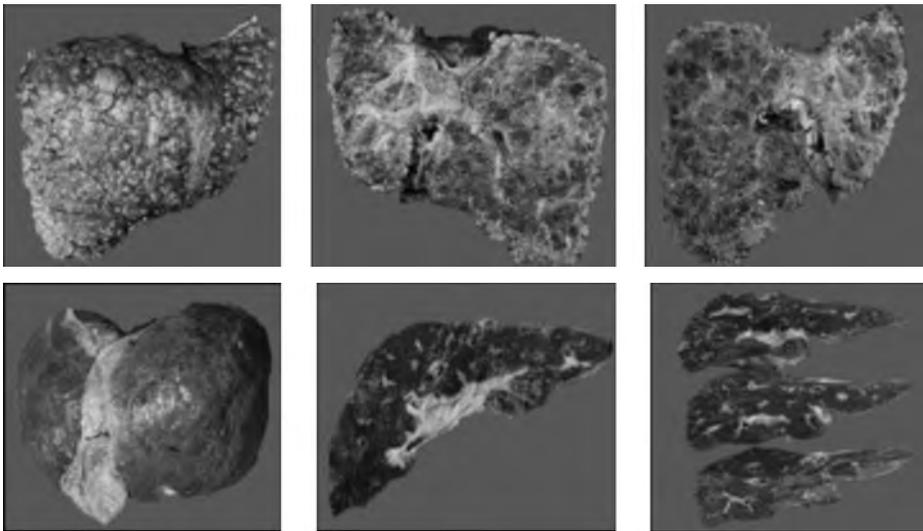


**Figura 27-13.** Alteraciones vasculares asociadas a trasplante. Drenaje hepático disminuido en el lóbulo hepático derecho (**A**), reflejado en la dilatación sinusoidal, la extravasación de eritrocitos e incluso la peliosis hepática (**B**).

diagnóstico morfológico y de ser posible etiológico, con estadificación del daño y la temporalidad si es posible determinarla, o enfermedad hepática crónica terminal (cirrosis) y circunstancias de daño agudo fulminante.

En los estadios avanzados de la enfermedad hepática crónica, específicamente a partir del grado 3 de fibrosis y cirrosis, no siempre es posible determinar la etiopatogenia únicamente con la toma de biopsia. Sin embargo, los patrones de daño histológico permiten generar una impresión diagnóstica; corroborar la etiología caracterizada previamente, en caso de contar con un diagnóstico ya establecido; evaluar el grado de actividad en caso de enfermedades crónicas y el grado de actividad de la cirrosis, y hacer una búsqueda exhaustiva de lesiones precursoras de neoplasias.

Una vez realizados el procedimiento y la evaluación del explante se inicia con un análisis juicioso de la pieza macroscópica, incluyendo el peso, las medidas, la toma de fotografías para la generación de un archivo fotográfico, el aspecto de la cirrosis, el tamaño de los nódulos de regeneración, la realización de cortes secuenciales (se recomienda un espesor no mayor de 0.5 cm) y la búsqueda de lesiones que macroscópicamente sugieran malignidad (figura 27–14).



**Figura 27–14.** Ejemplos de explantes hepáticos, fila superior: explante de 750 g, en estadio de cirrosis, de predominio macronodular. Fila inferior: espécimen de 1 250 g, sin evidencia de cirrosis; al corte del parénquima se observa dilatación de las vías biliares, asociado a fibrosis periductal. En ambos casos no se encontró evidencia de lesiones neoplásicas.

## REFERENCIAS

1. **Clouston AD, Hübscher SG:** Transplantation pathology. En: Burt AD, Ferrell LD, Hübscher SG: *MacSween's pathology of the liver*. 7ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2017:880–965.
2. **Lefkowitz J, Scheuer M et al.:** *Liver biopsy interpretation*. 9ª ed. Nueva York, Elsevier, 2016:353–376.
3. **Ferguson J, Neuberger J, Lucey MR et al.:** *Transplantation pathology. Liver transplantation, clinical assessment and management*. 2ª ed. Nueva Jersey, Elsevier, 2021:393–404.
4. **Theise ND:** Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod Pathol* 2007;20(Suppl 1):S3–S14.
5. **Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG et al.:** 2016 Comprehensive update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2016;16(10):2816–2835.
6. **O'Leary JG, Michelle SS, Bellamy C et al.:** Acute liver allograft antibody-mediated rejection: an inter-institutional study of significant histopathological features. *Liver Transpl* 2014;20(10):1244–1255.
7. Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Importance of liver biopsy findings immunosuppression management: biopsy monitoring and working criteria for patients with operational tolerance. *Liver Transpl* 2012;18:1154–1170.
8. **Haga H, Egawa H, Fujimoto Y et al.:** Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type-incompatible liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:457–464.
9. **Voigtländer T, Alten TA, Kirstein MM:** Clinical impact of liver biopsies in liver transplant recipients. *Ann Transpl* 2017;22:108–114.

---

---

## Índice alfabético

---

### Números

6–mercaptopurina, 265

### A

aborto, 264

absceso intrahepático, 248

abuso de alcohol, 88

acamprosato, 36, 37

acetaminofén, 81

aciclovir, 252

ácido

    micofenólico, 165, 216, 218

    ursodesoxicólico, 207, 208, 219,

    220

acidosis, 76

    láctica, 271

    metabólica, 78, 98

aciduria metilmalónica, 71

*Acinetobacter baumannii*, 248

adenovirus, 249

alcoholismo, 41, 42, 126, 128, 215,  
220

alendronato, 151

alopecia, 175

alteración

    de la coagulación, 75

    metabólica, 79, 127

    neurológica, 79

    vascular, 291

amenorrea, 258

amiloidosis, 186

    familiar, 46

    hereditaria, 70

    sistémica, 71

amlodipina, 237

anemia, 63, 164, 253

aneurisma, 244

anfetamina, 31

anorexia, 37, 38, 53, 63, 206

ansiedad, 38, 40, 66, 67, 140, 142

apnea obstructiva del sueño, 129,

    142

arritmia, 240

intraoperatoria, 239  
arteriopatía, 185, 191  
  de células espumosas, 287  
  obliterativa, 198, 199, 200  
arteritis  
  fibrinoide, 201  
  necrosante, 289  
  neutrófila, 201  
artralgia, 251  
ascitis, 19, 53, 56, 57, 63, 64, 76,  
  88, 95, 96, 97, 139, 140, 143  
  refractaria, 19  
asma, 141  
*Aspergillus*, 249, 250  
aspergilosis invasiva, 250  
astenia, 144  
asterixis, 79  
aterosclerosis, 240  
atrofia tubular, 156  
azatioprina, 152, 165, 167, 170,  
  205, 207, 218, 219, 230, 264

## B

baclofén, 38, 39, 142  
bacteremia, 107  
  espontánea, 79, 90  
basiliximab, 165, 167, 168  
benzodiazepina, 141  
*Blastomyces*, 245  
bradicardia, 79, 142  
bradipsiquia, 38  
*Brucella*, 243  
buprenorfina, 141  
bupropión, 46

## C

cafeína, 31

calambre muscular, 140, 141  
cálculo renal, 38  
cáncer, 214, 225  
  anogenital, 231  
  cervical, 228  
  cervicouterino, 227  
  colorrectal, 120, 122, 226  
  de ano, 227, 231  
  de cabeza y cuello, 228, 230  
  de células renales, 228  
  de colon, 228  
    y recto, 155  
  de mama, 155, 228, 231  
  de piel, 155, 164, 228, 229, 230  
  de próstata, 156, 228, 232  
  de pulmón, 226, 228, 230  
  de útero, 130  
  de vagina, 227  
  de vejiga, 231  
  del tracto gastrointestinal, 226  
  gástrico, 231  
  hepático, 173, 226  
  invasivo, 155  
  orofaríngeo, 228  
  renal, 228  
  vaginal, 228  
  vulvar, 228  
*Candida*, 250  
  *albicans*, 250  
  *glabrata*, 250  
  *parapsilosis*, 250  
candidemia, 250  
candidiasis invasiva, 112, 250  
capsaicina, 141  
carcinoma, 231  
  anogenital, 244  
  basocelular, 229  
  de células  
    basales, 156, 230  
    escamosas, 229, 230  
  escamocelular, 155, 156

fibrolamelar, 119  
 hepatocelular, 5, 6, 42, 58, 125,  
 134, 164, 209, 213, 221, 222  
 nasofaríngeo, 244  
 cardiomiopatía  
 del paciente con cirrosis, 236  
 restrictiva, 70  
 catástrofe abdominal, 71  
 cefalea, 37, 39, 143, 175  
 choque, 25, 88, 89  
 séptico, 99  
 ciclofilina, 162  
 ciclofosfamida, 232  
 ciclosporina, 3, 152, 155, 162, 163,  
 164, 175, 204, 208, 219, 221,  
 230, 237, 238, 258, 262, 263  
 cirrosis, 4, 6, 19, 21, 24, 53, 54, 57,  
 58, 63, 64, 72, 92, 109, 125, 127,  
 129, 139, 191, 199, 205, 206,  
 219, 220, 279, 280  
 alcohólica, 214  
 biliar, 209  
 criptogénica, 214  
 descompensada, 110, 139  
 etílica, 240  
 hepática, 17, 18, 64, 66, 67, 72,  
 89, 116, 126, 213, 217, 222  
 descompensada, 36, 161  
 inducida por alcohol, 90  
 por alcohol, 227  
 por esteatohepatitis no alcohó-  
 lica, 125  
 cisplatino, 230, 231  
 citalopram, 142  
 citomegalovirus, 11, 77, 192, 245,  
 248, 251, 259, 291  
 citopenia, 252  
*clonus*, 79  
 clorhexidina, 109  
 coagulopatía, 21, 24, 75, 76, 88, 94,  
 97, 200, 258

cocaína, 31, 46  
*Coccidioides*, 243, 245  
 coccidioidomicosis, 112  
 codeína, 141  
 colangiocarcinoma, 120, 209  
 hiliar, 122, 220  
 intrahepático, 122  
 colangiopatía, 192, 193  
 isquémica, 270, 272  
 colangitis, 207, 248, 249  
 bacteriana recurrente, 220  
 biliar primaria, 43, 46, 192, 203,  
 205, 207, 208, 213, 219, 272  
 crónica destructiva, 205  
 esclerosante primaria, 46, 157,  
 193, 203, 207, 209, 213, 220,  
 227, 228, 272  
 fibroobliterativa, 220  
 fibrosa, 206, 220  
 colecistitis, 244  
 colestasis, 164, 189, 192, 199, 206,  
 208, 288, 289  
 colesteramina, 142  
 colitis  
 por *Clostridioides*, 249  
*difficile*, 248  
 ulcerosa crónica idiopática, 193  
 coluria, 22  
 coma, 25, 79  
 confusión, 142  
 constipación, 39, 141  
 COVID-19, 3, 112, 170, 245  
 criptococosis, 112  
 crisis convulsiva, 79  
*Cryptococcus*, 249, 250  
*Cryptosporidium*, 243, 253

## D

daño  
 al parénquima hepático, 192

- citopático viral, 192
- del conducto biliar, 196
- ductal, 196
- hepático, 38, 75, 82, 91, 177, 178, 196, 271, 281
  - agudo, 88
  - inducido
    - por fármacos, 76
    - por herbolaria, 90, 97
    - por medicamentos, 40, 88, 89, 90, 97
- lobular, 198
- microvascular, 201
- neurológico irreversible, 82
- orgánico, 91
- renal, 71, 89, 167
- tisular, 91, 92, 281, 283, 284, 286
- vascular, 191, 196, 291
- déficit
  - de micronutrientes, 95
  - de vitaminas, 95
- delirium*, 144
- denosumab, 151
- depresión, 39, 40, 46, 66, 67, 140, 142, 143
  - respiratoria, 141
- derrame intestinal, 250
- descompensación hepática, 95
- desnutrición, 25, 53, 56, 58, 135, 229, 248
- desorden metabólico, 236
- dexmedetomidina, 98, 99
- diabetes, 43, 162, 175, 248
  - gestacional, 258
  - mellitus, 63, 70, 125, 128, 150, 151, 156, 164, 169, 174, 214, 229, 235, 238
  - postrasplante, 154
  - preconcepción, 258
- diazepam, 144
- diclofenaco, 141
- difenhidramina, 142
- difteria, 153
- diltiazem, 238
- diseminación tumoral, 135
- disfunción
  - cardiaca crónica, 236
  - cardiovascular, 235
  - cerebral, 98
  - del aloinjerto hepático, 221
  - del injerto, 174, 200
  - diastólica, 239, 240
  - eréctil, 257
  - física, 25
  - hepática, 56, 116, 273
  - metabólica, 125, 126, 127, 128, 130, 213
  - miocárdica, 129
  - mitocondrial, 92
  - orgánica, 80
  - renal, 26, 27, 150, 166, 175
  - sexual, 140, 257
  - sistólica, 239
  - tardía del injerto, 218
- disgeúsia, 38
- dislipidemia, 128, 150, 154, 174, 175, 214, 216, 237
  - aterogénica, 215
- disnea, 141, 144
- dispepsia, 142
- disritmia, 152
- distrofia tubular seminífera, 265
- disulfiram, 36, 37, 76
- diverticulitis, 244
- dolor
  - abdominal, 195, 253
  - crónico, 141
  - de cabeza, 79
  - neuropático, 38, 141
- doxorubicina, 232
- ductopenia, 198, 199, 206

## E

- eculizumab, 246
- edema, 57, 164
  - cerebral, 79
  - pulmonar, 239
- encefalitis, 251, 252, 253
- encefalopatía, 24, 33, 63, 64, 75, 78, 95, 97, 100, 139, 141, 143, 144, 164
  - hepática, 19, 21, 22, 24, 25, 36, 40, 53, 56, 57, 63, 75, 76, 82, 88, 89, 94, 95, 97, 101, 142, 166
  - metabólica, 271
- endotelitis, 196, 204, 285
- enfermedad
  - arterial coronaria, 235, 236, 240
  - articular, 65
  - autoinmunitaria, 186, 191, 192, 203, 210, 272
  - biliar, 199
  - cardiovascular, 65, 129, 150, 152, 154, 213, 214, 225, 240
  - colestásica, 272
  - crónica, 42, 65, 110, 156, 235, 281, 293
  - de Chagas, 245
  - de hígado graso no alcohólica, 55
  - de injerto contra huésped, 151
  - de las arterias coronarias, 65
  - de von Hippel–Lindau, 228
  - de Wilson, 77, 88
  - diseminada, 253
  - hepática, 10, 18, 24, 41, 45, 53, 54, 55, 56, 63, 67, 70, 129, 139, 140, 143, 158, 173, 198, 203, 215, 217, 221, 240
  - aguda, 17
  - alcohólica, 21, 126
  - autoinmunitaria, 179, 217, 222
  - recurrente, 218
  - crónica, 17, 19, 25, 26, 65, 87, 91, 125, 126
  - terminal, 293
  - grasa, 125, 126, 130
  - infecciosa, 222
  - metabólica, 80, 222
  - por hígado graso, 42
  - terminal, 5, 18, 19, 21, 61, 71, 81, 108, 128, 133, 139, 185, 208, 209, 214, 217, 238, 258, 273
  - aguda, 3, 149
  - crónica, 3, 149
  - del injerto, 192
  - pediátrica, 6, 19
- hepatobiliar, 43
- inflamatoria, 209
  - intestinal, 157, 220, 228
- inmunitaria, 206, 207
- isquémica cardíaca, 235
- linfoproliferativa, 218
  - postrasplante, 252
- mental, 67
- metabólica, 71
  - hereditaria, 161
- ósea, 65
- periodontal, 152
- poliquística renal, 228
- por coronavirus, 245
- por hígado graso, 213
  - no alcohólico, 257
- prerrenal, 71
- pretrasplante, 213
- renal crónica, 71, 156, 174, 213, 221
- respiratoria, 245
- sistémica aguda, 253
- venérea, 245
- viral, 11
- entecavir, 216

*Enterococcus faecium*, 108  
eosinofilia, 196  
epilepsia, 38  
epirubicina, 231  
esclerosis glomerular, 156  
espasmo muscular, 39  
esplenomegalia, 76  
estado hipercatabólico, 79  
esteatohepatitis, 191  
    no alcohólica, 125, 126, 214,  
    228, 238  
    recurrente, 192  
esteatosis, 12, 126, 130, 154, 186,  
214, 281  
    macrovesicular, 186, 192, 280  
    microvesicular, 186  
estenosis  
    biliar, 209, 220  
        extrahepática, 220  
        intrahepática, 220  
    de la arteria hepática, 220  
    de la vía biliar, 220  
    de las anastomosis, 209  
estrés oxidativo, 91, 92  
evento  
    cardíaco, 239  
    cardiovascular, 129, 150, 214,  
    215, 221, 240  
    cerebrovascular, 152  
    coronario, 235  
    trombótico, 288  
    vascular, 45  
everolimus, 155, 157, 163, 164,  
175, 264, 265  
exantema, 252  
ezetimiba, 237

## F

falla

    cardíaca, 82, 235, 239, 240  
        congestiva, 236  
    circulatoria, 134  
    de la función renal, 271  
    del injerto, 149, 174, 205, 270,  
    274  
    hepática, 94  
        aguda, 24, 25, 75, 78, 158,  
        173, 225  
        sobre crónica, 87, 95, 107,  
        134, 161  
        fulminante, 75, 203  
    orgánica, 87, 88, 92, 93, 94, 98,  
    100, 102, 107  
        congestiva, 152  
        extrahepática, 25  
        múltiple, 150  
    renal, 71, 78, 94, 156, 241, 275  
        aguda, 27, 79  
        crónica, 167  
        respiratoria, 134  
famciclovir, 252  
fenofibrato, 237  
fentanilo, 141, 144  
fibrilación  
    atrial, 239, 240  
    auricular, 239  
fibrosis, 42, 91, 130, 178, 185, 192,  
200, 214, 217, 220, 280, 281  
    hepática, 151  
    lobulillar, 189  
    mural, 199  
    periductal, 293  
    periportal, 201  
    perisinusoidal, 201  
    perivenular, 199, 200, 201  
    portal, 189, 199, 201  
    postrasplante, 214  
    progresiva, 206  
    pulmonar, 175  
    quística, 70

sinusoidal, 289  
 fiebre amarilla, 154  
 fluorouracilo, 231  
 fluvastatina, 237  
 fragilidad, 25, 53, 54, 55, 56, 57,  
 58, 61, 62, 65, 66  
 fuga biliar, 248

## G

gabapentina, 36, 38, 141  
 ganciclovir, 230, 252  
 gastroenteritis, 251  
 gemfibrozil, 237  
*Giardia duodenalis*, 253  
 glaucoma de ángulo cerrado, 38  
 glecaprevir, 217  
 granuloma, 205  
 epitelioide, 206

## H

haloperidol, 142, 144  
 halotano, 82  
 hemangioendotelioma epitelioide,  
 121, 122  
 hematoma, 186  
 hemocromatosis, 238, 239  
 hemorragia, 100, 144, 186  
 digestiva, 90  
 gastrointestinal, 88, 90, 139  
 masiva, 144  
 por varices, 64, 88  
 posparto, 258  
 hepatitis, 11, 40, 166, 199, 219,  
 244, 251, 252  
 A aguda, 90  
 aguda, 56  
 por el virus de la hepatitis

A, 88  
 E, 88  
 alcohólica, 21, 22, 23, 94, 96  
 autoinmunitaria, 88, 89, 90, 97,  
 191, 197, 203, 204, 205, 207,  
 213, 217, 218, 272  
 fulminante, 94  
 B, 25, 89, 94, 217, 245, 259, 270,  
 272  
 C, 205, 218, 239, 270, 272, 274,  
 275  
 de células plasmáticas, 196, 205,  
 218  
 de interfase, 204, 206  
 E aguda, 90  
 inmunomediada, 205  
 lobular, 206  
 viral, 24, 77, 107, 208, 213, 284  
 crónica, 25  
 hepatocarcinoma, 26, 41, 46, 90,  
 115, 116, 119, 125, 228  
 fibrolamelar, 122  
 hepatomegalia, 195  
 hepatopatía, 225  
 alcohólica, 127, 130  
 crónica, 76, 272  
 por alcohol, 238  
 terminal  
 aguda, 269  
 crónica, 269  
 hernia, 11  
 heroína, 46  
 herpes, 259  
 zoster, 154  
 hialinosis arteriolar, 156  
 hidrocortisona, 96, 99  
 hidromorfona, 141  
 hidrotórax hepático, 166  
 hidroxicina, 142, 143  
 hígado graso, 236  
 hipercalemia, 164, 263

hipercolesterolemia, 235  
  familiar homocigota, 70  
hipergammaglobulinemia, 219, 287  
hiperglucemia, 96, 154  
hiperlipidemia, 164, 214, 240  
hiperoxaluria, 71  
hiperplasia  
  fibrointimal, 199  
  gingival, 164  
hiperpotasemia refractaria, 98  
hiperreflexia, 79  
hipertensión, 43, 128, 155, 156,  
  175, 214, 215, 216, 221, 237,  
  258, 263  
  arterial, 79, 162, 164, 174, 235,  
    236, 238, 240  
  crónica, 258  
  gestacional, 258  
  intracraneal, 79  
  portal, 20, 26, 64, 71, 100, 217  
hipertrigliceridemia, 43, 237  
hipertrofia gingival, 152  
hipocomplementemia, 200  
hipofibrinólisis, 100  
hipogammaglobulinemia, 248  
hipoglucemia, 78, 96  
hipoplasia del timo, 264  
hiporexia, 22, 37, 38  
hipotensión, 78, 79, 142  
hipotiroidismo, 143  
hipoxemia, 99  
hirsutismo, 164, 175  
*Histoplasma*, 245  
  *capsulatum*, 243  
histoplasmosis, 112

**I**

ictericia, 22, 40, 75, 76, 88, 95, 97,  
  139, 198, 206  
*ictus*, 235, 240  
implante renal retrasado, 72  
incomodidad abdominal crónica, 11  
inestabilidad hemodinámica, 102  
infarto  
  agudo del miocardio, 152  
  cerebral, 236  
  del miocardio, 239  
  posoperatorio, 236  
infección, 63  
  bacteriana, 79, 88, 89, 90, 91, 93,  
    107, 151, 248, 249, 250, 253  
  sistémica, 90  
  crónica  
    por el virus de la hepatitis C,  
      126, 191  
  de las vías urinarias, 90, 107  
  de piel, 90  
  de tejidos blandos, 90, 107  
  de transmisión sexual, 244  
  del injerto, 216  
  del tracto urinario, 244  
  en el torrente sanguíneo, 249,  
    250  
  fúngica, 90, 112, 152, 204, 249,  
    253  
    invasiva, 250  
  micótica, 112  
  parasitaria, 253  
  por *Babesia*, 253  
  por *Balamuthia mandrillaris*, 253  
  por *Candida*, 249  
  por citomegalovirus, 209, 220  
  por coronavirus estacional, 111  
  por COVID-19, 169, 170  
  por el virus  
    de Epstein-Barr, 218, 252  
    de la hepatitis  
      B, 213, 216  
      C, 186, 213, 215, 217, 259,  
      275

- por hepatitis  
   B, 218  
   C, 218  
 por herpes simple, 244  
 por hongos, 151  
 por influenza, 111  
 por *Leishmania*, 253  
 por metapneumovirus, 111  
 por micobacterias, 243  
 por parainfluenza, 111  
 por *Plasmodium*, 253  
 por protozoos, 151  
 por rinovirus, 111  
 por SARS-CoV-2, 111  
 por *Strongyloides stercoralis*,  
   253  
 por *Toxoplasma gondii*, 253  
 por *Trypanosoma cruzi*, 253  
 por virus  
   oncogénicos, 226  
   sincicial respiratorio, 111  
 respiratoria, 107  
   viral, 111, 252  
 urinaria, 79  
 viral, 90, 151, 219, 227, 249,  
   251, 253  
   crónica, 225  
   hepática, 47  
 inflamación  
   hepática, 219  
   portal, 197, 201  
   sistémica, 91, 92  
   venosa endotelial, 197  
 influenza, 111, 154, 249  
   A, 153  
   B, 153  
 injerto hepático, 151  
 insomnio, 38, 39, 140, 142, 143  
 insuficiencia  
   adrenal, 142, 143  
   cardíaca, 215  
   cerebral, 97  
   circulatoria, 99  
   hepática, 36, 62, 80, 139  
     aguda, 21, 24, 97, 200  
     fulminante, 161  
     sobre crónica, 5, 21, 25, 87,  
       94, 101  
     crónica, 21, 88, 95  
   orgánica, 20, 21, 88, 93, 97  
   pancreática, 64  
   renal, 26, 63, 98, 128, 240  
     aguda, 139  
     transitoria, 263  
   respiratoria, 99, 100, 101, 102  
   suprarrenal, 96  
 interferón  
   alfa, 230  
   pegilado, 218  
 intolerancia a la glucosa, 238  
 intoxicación por hongos, 77  
 invasión  
   microvascular, 119  
   tumoral, 135  
   vascular, 118  
 irritación gástrica, 142  
 isoniazida, 110  
 isquemia, 239  
   del conducto biliar, 248  
   hepática, 90  
 ivermectina, 245
- K**
- Klebsiella pneumoniae*, 248
- L**
- L-arginina, 79  
 L-ornitina, 79  
 lactulosa, 79, 143

*Legionella*, 249

*Leishmania*, 243

spp., 245

leishmaniasis visceral, 245

lesión

apical, 152

biliar, 206

cromosómica, 265

de la arteria hepática crónica, 193

del ducto biliar, 204

hepática, 21, 22, 91

hepatocelular, 272

hipóxica, 25

inflamatoria del conducto biliar,  
186

isquémica, 130

musculosquelética, 140

neoplásica, 293

por falla hepática aguda, 76

renal, 156, 163, 164, 165, 166

aguda, 71, 96, 98, 108, 240

crónica, 238

leucopenia, 164, 251

neonatal, 264

levonorgestrel, 260

lidocaína, 141

linfoma, 164

de Burkitt, 244

de Hodgkin, 155

linfopenia, 248

*Listeria*, 249

*monocytogenes*, 243

## M

malformación fetal, 264

malignidad

de órganos sólidos, 229

hematológica, 225

hepatobiliar, 209

postrasplante, 225

sólida, 225

malnutrición, 53

marihuana, 46

melatonina, 143

metástasis, 120

a distancia, 118

al hígado, 122

hepática, 120

meticilina, 108

metilfenidato, 143

metilprednisolona, 168, 260

metocarbamol, 142

metoclopramida, 142

micofenolato, 175, 265

de mofetilo, 152, 157, 163, 164,

165, 166, 168, 204, 205, 207,

208, 220, 229, 238, 264, 265

de sodio, 265

micosis, 113

microabsceso, 192, 291

microvasculitis, 201

midazolam, 144

midriasis, 79

mieloma, 156

miocardiopatía cirrótica, 129

miocarditis, 253

mioesteatosis, 129

mirtazapina, 142

mitomicina C, 232

modafinil, 143

morfina, 141

muerte celular, 81, 91

mupirocina, 109

*Mycobacterium tuberculosis*, 109,

110, 249

## N

N-acetilcisteína, 76, 80, 97

nalmefeno, 39

naltrexona, 36, 37, 38, 39  
 necrosis, 186  
   del parénquima, 192  
   hemorrágica, 200  
   hepatocelular, 186  
   licuefactiva, 291  
   tubular aguda, 72, 98  
 nefropatía de pigmentos biliares, 98  
 nefrotoxicidad, 165, 170  
 neoplasia, 58, 82, 150, 155, 166,  
   170, 221, 279  
   cutánea, 156  
   de órganos sólidos, 174  
   del hígado, 161  
   maligna, 130, 213, 244  
     hematológica, 155  
     linfoproliferativa, 174  
     sólida, 155  
   pulmonar, 156  
   renal, 156  
   sólida maligna, 215  
 neumonía, 45, 79, 90, 100, 251  
   posoperatoria, 100  
 neumonitis, 251  
   intersticial, 252  
 neuritis óptica, 37  
 neuropatía, 37  
 neurotoxicidad, 164, 167  
 neutropenia, 248  
 nifedipino, 152, 237  
*nistagmus*, 38  
*Nocardia*, 249  
 noradrenalina, 95, 102  
 norepinefrina, 98, 99, 134

## O

obesidad, 43, 125, 126, 127, 128,  
 129, 139, 152, 158, 174, 214,  
 216, 236, 237

mórbida, 237  
 pretrasplante, 215  
   sarcopénica, 55, 128, 215  
 obstrucción intestinal, 11  
 ondansetrón, 39, 142  
 osteoartritis de rodilla, 141  
 osteomalacia, 64  
 osteopenia, 166  
 osteoporosis, 64, 166, 175  
 oxicondona, 141  
 óxido nítrico, 92

## P

paciente  
   con ascitis refractaria, 143  
   con carcinoma hepatocelular, 166  
   con choque  
     refractario, 96  
     séptico, 99  
   con cirrosis, 7, 18, 21, 26, 53, 54,  
   56, 58, 71, 72, 87, 93, 98, 107,  
   109, 111, 135, 139, 141, 214,  
   236  
   descompensada, 55, 92, 140,  
   258  
   hepática, 26, 63, 65, 66, 88,  
   91, 216, 250  
   con daño hepático, 71  
   con descompensación portal, 18  
   con diabetes mellitus, 65, 166  
   con disfunción  
     del injerto, 249  
     renal, 167  
   con encefalopatía, 97, 99  
   con enfermedad  
     autoinmunitaria, 203  
     colestásica, 151  
     hepática, 42, 99, 140, 144  
     crónica, 61, 63, 64, 88, 129,  
     225

- grasa, 127, 128
- por alcohol, 32
- terminal, 69, 129, 235, 257
- por hígado graso no alcohólico, 259
- con falla
  - hepática aguda, 75, 82, 257
  - intestinal, 71
- con fragilidad, 135, 166
- con hepatitis
  - alcohólica, 22, 97
  - autoinmunitaria, 166
  - crónica, 18
- con hígado graso no alcohólico, 130
- con hiperlipidemia refractaria, 237
- con hipotensión, 99
- con infección
  - bacteriana, 89
  - por COVID-19, 169
  - por el virus de la hepatitis B, 88
  - por el virus de la hepatitis A, 77
- con insuficiencia
  - hepática, 143
    - aguda sobre crónica, 166
    - fulminante, 25
  - pancreática, 64
- con intolerancia a la glucosa, 65
- con lesión renal, 164
  - crónica, 165
- con lupus, 265
- con malignidad de órganos sólidos, 229
- con neoplasia, 155
- con obesidad, 128
  - mórbida, 128, 129
- con peritonitis bacteriana espontánea, 98
  - con rechazo agudo, 198
  - con sarcopenia, 63, 64, 166
  - con sepsis, 91
  - con síndrome
    - de sobreposición, 210
    - metabólico, 152
  - con sobredosis de acetaminofén, 80
  - con trasplante, 134, 162, 170, 241, 252, 257
    - de hígado, 170, 247
    - hepático, 46, 72, 153, 170, 253, 276, 277
      - por hepatitis autoinmunitaria, 162
      - por carcinoma hepatocelular, 168
      - por enfermedad hepática, 221
  - con tumor
    - irreseccable, 120
    - maligno, 121
  - con varices esofágicas, 96
  - frágil, 54
    - trasplantado, 198
- paladar hendido, 263
- pamidronato, 151
- paperas, 245
- paracetamol, 24, 141
- Paracoccidioides*, 243
- parestesia, 37, 39, 164
- paro cardíaco, 240
- parotiditis, 154
- pentoxifilina, 97
- pérdida del injerto, 196, 198
- peritonitis, 244, 250
  - bacteriana espontánea, 90, 107, 139
- perivenulitis central, 192, 196, 197, 198
- pertussis, 153
- pibrentasvir, 217

pioglitazona, 215  
 pravastatina, 237  
 prednisolona, 22  
 prednisona, 207, 219, 232, 260,  
 262, 263  
 preeclampsia, 258, 262, 263  
 pregabalina, 141  
 propiltiouracilo, 76  
 propofol, 78, 98, 99  
 proteinuria, 164, 238  
 prurito, 142  
*Pseudomonas aeruginosa*, 248  
 psicosis, 37

## R

rapamicina, 162, 207, 221, 227,  
 238, 265  
 rechazo  
 agudo, 204, 270, 283  
 del injerto, 274  
 celular agudo, 162, 165, 169,  
 195, 283, 287  
 recurrente, 220  
 crónico, 195, 198, 199, 204, 270,  
 271, 272, 287, 290  
 del injerto, 274  
 de trasplante hepático, 195  
 del injerto, 167  
 renal, 73  
 del órgano trasplantado, 165  
 ductogénico, 220  
 ductopénico crónico, 209  
 hepático, 198  
 hiperagudo, 195  
 humoral, 288  
 reflujo vesicoureteral, 244  
 regorafenib, 119  
 resistencia  
 a la insulina, 54, 155, 227, 237  
 a los antibióticos, 99  
 antimicrobiana, 107  
 vascular sistémica, 155, 236  
 retinitis, 251  
 retrasplante hepático, 269, 270, 271,  
 273  
 ortotópico, 210  
 riesgo  
 cardíaco, 236  
 cardiovascular, 128, 129, 151,  
 174, 215, 235, 236, 237, 241  
 de acidosis metabólica, 38  
 de arritmia ventricular, 129  
 de bacteremia, 251  
 de barotrauma, 78  
 de cáncer, 42  
 de colitis infecciosa, 220  
 de convulsiones, 142  
 de desnutrición, 56  
 de deterioro clínico, 235  
 de disfunción renal, 71  
 de encefalopatía hepática, 57  
 de enfermedad  
 cardiovascular, 42  
 pélvica inflamatoria, 260  
 por hígado graso no alcohó-  
 lico, 214  
 respiratoria, 42  
 de evento cardiovascular, 154  
 de falla respiratoria, 78  
 de fractura, 151  
 de fragilidad, 128  
 de hemorragia intestinal, 79  
 de hepatitis colestásica fibro-  
 sante, 217  
 de hipertensión, 262  
 de hipoglucemia, 65  
 de hiponatremia, 19  
 de hipoxemia, 78  
 de inestabilidad hemodinámica,  
 72

de infección, 108, 128, 247, 248,  
251, 254, 258  
fúngica, 250  
invasiva, 251  
por SARS-CoV-2, 169  
por VIH, 244  
postrasplante, 55  
de lesión renal, 157, 164  
de malformación, 264  
de malignidad, 227  
de órgano sólido, 225  
linfoproliferativa, 225  
postrasplante, 226  
de rhabdomiólisis, 237  
de rechazo, 174  
agudo, 162  
celular agudo, 170, 259  
del injerto, 177  
de sangrado, 80, 96, 100  
de toxicidad muscular, 237  
de trombosis, 262  
arterial del injerto, 162  
hemorrágico, 100  
infeccioso, 96  
metabólico, 214  
rifabutina, 111  
rifampicina, 110, 111  
rifaximina, 79, 98, 143  
rigidez hepática, 81  
rituximab, 201, 230  
roséola infantil, 252  
rosuvastatina, 237  
rubéola, 154, 245

## S

saciedad temprana, 63  
salmonelosis, 244  
sangrado  
del tubo digestivo, 95

gastrointestinal, 89  
sarampión, 154, 245  
sarcoma de Kaposi, 227, 230  
cutáneo, 229  
sarcopenia, 26, 53, 54, 55, 56, 57,  
58, 65, 129, 135  
inducida por cirrosis, 61  
SARS-CoV-2, 17, 111, 112, 245  
satelitosis, 119  
*Schistosoma*, 243  
sensibilidad a la insulina, 129  
sepsis, 45, 82, 91, 92, 94, 98, 99,  
100, 101, 134, 166, 218  
peritrasplante, 109  
sertralina, 142  
síndrome  
confusional, 37  
coronario agudo, 236, 240  
de abstinencia, 35, 38, 142  
del alcohol, 36  
de apnea del sueño, 141  
de Budd-Chiari, 77, 292  
de dificultad respiratoria aguda,  
100  
de piernas inquietas, 142  
de respuesta inflamatoria sisté-  
mica, 79, 91, 99  
de sobreposición, 203, 210  
hemolítico urémico, 71  
hepatopulmonar, 136  
hepatorrenal, 20, 37, 39, 40, 71,  
98, 139, 166  
metabólico, 125, 127, 130, 154,  
174, 191, 214, 215, 221, 236  
postrasplante, 152  
mononucleósico, 252  
respiratorio agudo severo corona-  
virus 2, 245, 252  
*sicca*, 152  
sirolimus, 155, 162, 163, 164, 175,  
215, 264, 265

sobrecrecimiento bacteriano, 54, 96  
 sobredosis de acetaminofén, 76, 82  
 sobrepeso, 129, 152  
 sofosbuvir, 217  
 sorafenib, 119  
*Staphylococcus aureus*, 108  
*Strongyloides stercoralis*, 243, 245  
 sulfato de morfina, 144

## T

tabaquismo, 42, 44, 45, 46, 65, 215, 220, 227  
 tacrolimus, 154, 155, 162, 163, 164, 166, 168, 175, 201, 204, 208, 214, 216, 219, 221, 237, 258, 262, 263, 264  
 taquiarritmia, 240  
 taquicardia, 235  
 taurina, 142  
 telbivudina, 96  
 tenofovir, 96  
     alafenamida, 216  
     disoproxil fumarato, 216  
 terlipresina, 98, 99  
 tétanos, 153  
 topiramato, 36, 38  
 tos ferina, 153  
 toxicidad por fármacos, 218  
*Toxoplasma*, 243  
 toxoplasmosis, 253  
 tramadol, 141  
 translocación  
     bacteriana, 90, 91, 96  
     gastrointestinal, 250  
 trasplante, 64, 67  
     combinado  
       de hígado, 69  
       y páncreas, 70  
     de hígado–corazón, 70  
     de hígado–riñón, 71  
     de órganos, 69  
 de células  
     hematopoyéticas, 111  
     madre, 80  
 de corazón, 69  
 de donante vivo, 205  
 de hepatocitos, 80  
 de hígado, 26, 42, 69, 98, 100, 101, 133, 139, 169, 185, 188, 213, 220, 245, 246, 248, 252, 270  
 de hígado–corazón, 70  
 de hígado–intestino, 70  
 de hígado–páncreas, 70  
 de hígado–pulmón, 69  
 de hígado–riñón, 71  
 de microbiota fecal, 94  
 de órganos, 46  
     sólidos, 64, 165, 229, 243, 246, 247, 252  
 de pulmón, 70  
 de riñón, 69  
 hepático, 3, 4, 5, 6, 9, 17, 18, 19, 22, 25, 27, 43, 44, 47, 53, 55, 58, 61, 62, 69, 71, 72, 75, 76, 81, 82, 88, 93, 95, 101, 107, 108, 109, 111, 112, 115, 116, 118, 125, 126, 127, 128, 133, 134, 139, 140, 161, 162, 164, 165, 168, 169, 170, 173, 176, 195, 210, 218, 220, 221, 225, 228, 230, 231, 232, 237, 238, 243, 244, 249, 251, 253, 269, 270, 271, 273, 274, 275, 277, 289, 292  
     de donante vivo, 121  
     ortotópico, 31, 149, 152, 154, 203, 207, 235, 236, 238, 250, 257  
 multivisceral, 71

por hepatitis C, 271  
pulmonar, 111  
renal, 4, 5, 12, 72, 73, 229,  
260  
segmentario, 272  
trastorno  
gastrointestinal, 253  
hepático, 125  
linfoproliferativo postrasplante,  
226, 227  
mental, 32, 36  
por consumo de alcohol, 23, 32,  
35, 37, 38, 39, 40  
psiquiátrico, 23  
trastuzumab, 231  
trauma de la pared abdominal, 11  
*Treponema pallidum*, 245  
trombo de fibrina, 200  
trombocitopenia, 164, 200, 251  
tromboembolismo, 235  
trombosis, 58, 100  
arterial, 45  
de la arteria  
hepática, 209, 220, 248, 270  
mesentérica superior, 70  
portal, 166, 273  
postrasplante, 270  
portomesentérica, 71  
vascular, 192  
*Trypanosoma*, 243  
*cruzi*, 245, 248  
tuberculosis, 109, 154, 243, 245  
tumor, 150, 155  
de cabeza y cuello, 156  
del tracto gastrointestinal supe-  
rior, 156  
gastrointestinal, 130  
intrahepático, 120  
maligno, 115, 119, 121, 122  
neuroendocrino, 71, 120  
vulvar invasivo, 231

**V**

vacuna  
antineumococo, 246  
contra el COVID-19, 246  
contra el meningococo, 246  
contra el virus  
de la hepatitis  
A, 246  
B, 246  
del papiloma humano, 246  
contra *Haemophilus influenzae*,  
246  
contra la influenza estacional,  
246  
contra la varicela, 246  
contra paperas, 246  
contra rotavirus, 247  
contra SARS-CoV-2, 247  
contra tétanos, difteria y tos  
ferina, 246  
vacunación contra COVID-19, 169  
valaciclovir, 252  
valganciclovir, 252  
vancomicina, 108  
vareniciclina, 46  
varicela, 153, 154, 245  
varices, 63  
vasculitis, 289  
vasoconstricción  
arterial, 155  
arteriolar, 156  
vasopresina, 99  
velpatasvir, 217  
verapamilo, 238  
vértigo, 39  
VIH, 247  
vincristina, 232  
virus  
de Epstein-Barr, 11, 77, 227,  
244, 245, 252

de la hepatitis, 243, 244  
  A, 77, 153, 154, 245  
  B, 77, 90, 96, 153, 217, 245,  
    248, 249, 272  
  C, 46, 90, 169, 218, 238, 245,  
    248, 249, 251, 272  
  D, 90  
  E, 77  
de la influenza, 111, 153  
de la inmunodeficiencia humana,  
  11  
de la rabia, 248  
de la varicela zoster, 77, 244, 249  
del herpes, 153, 291  
  humano, 227, 249, 252

  simple, 77, 248, 252  
del Nilo Occidental, 243, 247,  
  249  
del papiloma humano, 153, 157,  
  227, 228, 244, 291  
del Zika, 243  
sincicial respiratorio, 249, 252  
vitamina  
  D, 64  
  E, 142  
vulvovaginitis, 258

## Z

zolpidem, 143





**Jesús Kazuo  
Yamamoto Furusho**



**Ignacio García  
Juárez**



**Liz Toapanta  
Yanchapaxi**

El trasplante hepático es el tratamiento curativo de los pacientes con hepatopatía en etapa terminal, lo cual es un reto para cirujanos, clínicos, pacientes y sus familias. Su historia ha estado llena del surgimiento de nuevas ideas, de mentes emprendedoras, de frustración, angustia e incontables episodios de adversidad. Sin embargo, todo ha sido con el fin de permitir el mejor aprovechamiento de un órgano que hace posible que un receptor para quien no existía una cura pueda seguir viviendo y alcanzar una curva de supervivencia a 10 años de más de 60%.

Esta obra intenta acercarlo y darle una visión de este maravilloso mundo. Busca fomentar el conocimiento en todos los interesados en el área de trasplante, sean gastroenterólogos, hepatólogos, cirujanos o médicos en formación. Se divide en tres etapas para facilitar su comprensión: donación y trasplante, que ayuda a entender el proceso de selección del donante y los riesgos que pueden existir; selección, evaluación y manejo en lista de espera de trasplante, que ayuda a entender cómo evaluar a un posible candidato, el orden en la lista de espera y cómo seleccionar un candidato el día de la donación, y finalmente los cuidados del trasplante hepático perioperatorios y a largo plazo, desde la recurrencia de la enfermedad hasta el manejo de un rechazo.

ISBN 978-607-741-349-3



9

786077

413493

[www.editalfil.com](http://www.editalfil.com)