



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO III

Trasplante hepático clínico

Clinical liver transplantation

G. E. Castro Narro

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

Recibido el 10 de junio de 2013; aceptado el 20 de junio de 2013

Trasplante hepático y enfermedad hepática por alcohol¹

La enfermedad hepática por alcohol (EHA) es la segunda indicación de trasplante hepático ortotópico (THO) en Estados Unidos y Europa. Sin embargo, sólo 6% de estos pacientes reciben un THO². La EHA sigue siendo controversial en cuanto a la prioridad que se le asigna al paciente para el THO, ya que él es el responsable de su enfermedad³. El MELD se ha validado como índice pronóstico en pacientes con cirrosis por alcohol⁴. El periodo de abstinencia recomendado previo al THO son ≥ 6 meses con recurrencia de 41%. La recurrencia con ≤ 6 meses es 87%^{5,6}. Actualmente el THO no está indicado en hepatitis aguda grave ya que no se cumple el periodo de abstinencia. Aunque un grupo de estos pacientes no responde a tratamiento médico y muere en el periodo de abstinencia. El identificar estos pacientes no respondedores a corticosteroides ≥ 0.45 índice de Lille o deterioro de función hepática al día 7 y consenso con el equipo de trasplante, trabajo social, psiquiatría, apoyo familiar, en un paciente sin comorbilidades podría considerarse para THO dependiendo del centro. El tratamiento de la dependencia del alcohol, la intervención motivacional, el abordaje multidisciplinario es muy importante en estos pacientes.

VHC y tratamiento pre y postrasplante hepático⁷

-La infección por VHC recurre en los receptores si tienen ARN positivo al momento del THO. En un estudio aleatorizado, controlado se incluyeron 47 pacientes con genotipo (G) 1/4/6 (44/2/1). Recibieron tratamiento 31 y 16 fueron el grupo control. Los 32 pacientes G2/3 fueron tratados. El tratamiento fue Peg-INF α 2b+Riba (.75 μ g/kg/semana + 600 mg/día) y se ajustó según tolerancia. La respuesta viral combinada (RVC) incluyó la respuesta viral sostenida (RVS) pre y postrasplante. Definida como ARN indetectable de VHC 12 semanas después del final del tratamiento o trasplante. De los pacientes G1/4/6 23 de 30 se trasplantaron con RVC de 22%. G2/3 21 de 29 se trasplantaron con RVC de 29%. La RVC fue 0%, 18%, 50% para aquellos tratados en un periodo < 8, 8-16, > 16 semanas ($p = 0.01$). Hubo mayor número de eventos adversos por paciente en los tratados. En conclusión, la eficacia del tratamiento es mayor si se administra ≥ 16 semanas⁸.

- El tratamiento antes del THO con triple terapia (TT) adicionando los inhibidores de proteasa boceprevir (BOC) o telaprevir (TVR) incrementa la eficacia a la terapia dual del peginterferón y ribavirina con RVS en pacientes vírgenes a

Autor de correspondencia: Vasco de Quiroga No. 15. Col. Sección XVI. Del. Tlalpan. México, D.F. C.P. 14000.
Correo electrónico: gracastron@yahoo.com; gracastron@hotmail.com (G. E. Castro Narro)

tratamiento de 75%, recaída (R) 75%-85%, respondedores parciales (RP) 50%-60% y sólo 15% en respondedores nulos (RN) quienes son los que frecuentemente se encuentran en lista de espera (LE) de THO^{9,10}. La RVS previene la infección recurrente del injerto. En un estudio por intención de tratamiento se ha reportado ARN indetectable del 80.5% a las 8 semanas de tratamiento y a la semana 16 la respuesta fue significativamente alta para R (74.8%) que en RP (66.2%) y RN (45.8%) con TT¹¹. La TT está indicada en cirróticos compensados, G1. El periodo de inducción en la TT identifica pacientes que tendrán RVS si disminuye ≥ 1 log en RP y R con TVR 79%-BOC 87% vs. ≤ 1 log con TVR 58%-BOC 34%¹². La TT en cirróticos tiene riesgo de citopenias, infecciones bacterianas, deterioro de función hepática y riesgo de muerte. Los factores asociados a complicaciones graves como muerte, infección grave y descompensación hepática a las 16 semanas de tratamiento fueron plaquetas $\leq 100,000$ y albúmina ≤ 3.5 g/dL.

-El tratamiento post-THO con TT mejora la RVS a la terapia dual¹³. En un estudio por intención de tratar multicéntrico CRUSH-C¹⁴ en 101 pacientes G1, mediana de 57 años, 51% previamente tratados (31% N, 50% RP y 19% R). Fibrosis/cirrosis 43% y 10% VHC colestásica, tiempo entre THO y tratamiento de 33.6 meses. TVR 88 y BOC 12. Inmunosupresión ciclosporina 66%, tacrolimus 23%, esteroides 27%, micofenolato 72%. Mediana de tratamiento 136 días. La RVS fue 41.2% y el 70% de ellos tuvo RVR extendida. Durante TT transfusión 49%, incremento de creatinina ≥ 0.5 mg/dL 32%, factores de crecimiento 86%, disminución P/R 27%/78%. Hospitalizaciones por evento adverso grave (21%), rechazo (n = 2) y muerte (n = 2). En la cohorte Europea¹⁵ n = 98 (17 centros, marzo 2011 - nov 2012) tratados con BOC 41 y TVR 57 con inducción, con recurrencia VHC \geq F1, cirróticos 22 y colestásica 11, recibieron ciclosporina 91% o tacrolimus. Obtuvieron respuesta viral temprana completa BOC 83% y TVR 61% (p = 0.026) con 82% y 43% respuesta al final del tratamiento (p = 0.032). Abandono de tratamiento, recurrencia y muerte BOC (14, 2, 2) y TVR (29, 6, 2). Fibrosis avanzada y G1a más con TVR (42, 36%) BOC (34, 26%).

Carcinoma hepatocelular y trasplante hepático

El THO es una opción terapéutica en el carcinoma hepatocelular (CHC) con alto porcentaje de curación cuando los pacientes son bien seleccionados. Tradicionalmente se han empleado los criterios de Milán (CHC único ≤ 5 cm o múltiple CHC ≤ 3 nódulos con ≤ 3 cm, sin invasión macrovascular por estudio radiológico). Un meta-análisis confirmó la asociación de los criterios de Milán (CM) con mejor supervivencia (HR: 1.7) y bajo riesgo de seleccionar tumores biológicamente agresivos contra los que exceden estos criterios¹⁶. Sin embargo, los pacientes con CHC fuera de CM pueden ser candidatos a THO por lo que se han evaluado criterios extendidos y considerar disminuir el estadiaje (DE) del CHC intrahepático con tratamientos locorregionales (TLR) y así tener criterios aceptables para el THO. Se llevó a cabo este estudio prospectivo n = 675 con CHC, 90 fuera de CM, de estos en 59% se consideraron para DE con TLR y se identificaron marcadores pronósticos significativos de utilidad en la DE en pacientes fuera de CM que fueron dentro de

criterios de San Francisco, diámetro total del tumor 7.45 (6.8-8), volumen total tumoral 30 (25-33), naturaleza no infiltrativa del tumor, AFP antes 15 (7-103) y después del tratamiento 8 (4-23), plaquetas 102 (90-114). La recurrencia a 2 años 9 (20%) y el análisis univariado identificó sólo invasión angiolinfática en el explante como factor predictor de recurrencia (p = 0.02)¹⁷.

Daño hepático inducido por drogas y trasplante hepático

El daño hepático inducido por drogas (DILI) es causa conocida de hepatitis aguda que si induce falla hepática aguda que no responde al tratamiento habitual puede ser indicación de THO. Sin embargo, el impacto clínico del DILI después del THO no es bien conocido¹⁸. En este estudio retrospectivo los receptores de THO con posible DILI se identificaron en expedientes electrónicos de patología y notas clínicas. De 1,689 THO 1.7% se identificaron con DILI, con mediana de edad de 52 años y 52% mujeres. Las indicaciones del THO fueron colangitis esclerosante primaria (28%), colangiocarcinoma (14%), CHC (14%). La gravedad del DILI en 92% fue leve a moderado. Los síntomas fueron náusea o diarrea (31%), ictericia (24%), prurito (10%). Bioquímicamente ALT 204 ± 263 U/L; AST 108 ± 237 U/L; FA 469 ± 689 U/L; BT 1.9 ± 10.3 mg/dL. La mediana de duración de administración del medicamento al diagnóstico de DILI fueron 57 días con antibióticos (48%), inmunosupresores (14%), hipolipemiantes (7%). El trimetoprim con sulfametoxazol fue el agente más frecuente (n = 11). Las enzimas hepáticas mejoraron al suspender el medicamento en mediana de 34 días (5-246). No ocurrieron retrasplantes ni muertes¹⁹.

Financiamiento

No hubo financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

La autora no tiene conflicto de interés, en relación con el artículo que se remite para publicación.

Bibliografía

- 1 Bataller R. Liver transplantation for alcoholic liver disease (3590). AASLD State-of-the-art lecture presentada en: DDW 2013 mayo 18-22; Orlando, FL. Sp324.
- 2 Walt KD, McCashland TM. Trasplantation in the alcoholic patient. *Semin Liver Dis* 2004;24:249-55.
- 3 European Association for the Study of liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatology* 2012;57:399-420.
- 4 Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, et al. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or discriminant function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatology* 2005;42:700-06.
- 5 Foster PF, Fabrega F, Karademir S, et al. Prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. *Hepatology* 1997;25:1469-477.

- 6 Monnet MM, Vanlemmens C, Gache P, et al. Predictive factors of alcohol relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:845-51.
- 7 Terraut NA. HCV: Treatment on the waiting list-when to do it and how. AASLD Clinical Symposium presentado en: DDW 2013 mayo 18-22; Orlando, FL. Sp526b.
- 8 Everson GT, Terrault NA, Lok AS, et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatology* 2013;57:1752-62.
- 9 Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
- 10 Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
- 11 Hézode Ch, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multi-centre cohort of the French early access programme (anrs co20-cupic)-nct01514890. *J Hepatology* 2013;364:2417-28.
- 12 Foster G. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *J Hepatology* 2013;45:797-805.
- 13 Verna EC. HCV: Protease inhibitor triple therapy for recurrent disease - promises and pitfalls. AASLD Clinical Symposium presentado en: DDW 2013 mayo 18-22; Orlando, FL. Sp526c.
- 14 Verna EC, Burton JR, O'Leary JG, et al. A multicentric study of protease inhibitor-triple therapy in HCV-infected liver transplant recipients: report from the CRUSH-C group. *J Hepatology* 2013;58:S10.
- 15 Coilly A, Dumortier J, Botta-Fridlund D, et al. End of treatment response after protease inhibitor (PI)-based therapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation: A multicentric European experience. *J Hepatology* 2013;58:S572.
- 16 Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S44-57.
- 17 Muraly AR, Aucejo FN, Miller CH, et al. Predictors of successful down-staging of hepatocellular carcinoma outside Milan criteria. AASLD Research Forum presentado en: DDW 2013 mayo 18-22; Orlando, FL. 718.
- 18 Talwalkar JA. Liver Transplantation and drug induced liver injury. AGA Clinical Symposium presentado en: DDW 2013 mayo 18-22; Orlando, FL. Sp205c.
- 19 Sembera S, Lammert C, Talwalkar JA, et al. Frequency, clinical presentation, and outcomes of drug-induced liver injury after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18(7):803-10.