



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**EFFECTO DE LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS DONADOR  
ESPECÍFICO (ADE) EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE  
HEPÁTICO DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**NETZAU JAIR VILLAMIL ARAUJO**



**MÉXICO, CD. MX.**

**2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: RODOLFO PASTELÍN PALACIOS

**VOCAL:** Profesor: ADRIÁN DE SANTIAGO ZÁRATE

**SECRETARIO:** Profesor: MARIO ADÁN MORENO EUTIMIO

**1er. SUPLENTE:** Profesor: JULIO CÉSAR MARTÍNEZ ÁLVAREZ

**2º SUPLENTE:** Profesor: GIBRÁN PÉREZ MONTESINOS

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO DE HISTOCOMPATIBILIDAD; DEPARTAMENTO DE TRASPLANTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**ASESOR DEL TEMA:**

---

**Q.F.B. Adrián de Santiago Zárate**

**SUSTENTANTE:**

---

**Netzau Jair Villamil Araujo**

Los resultados de este trabajo fueron presentados en el  
XXI Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Trasplantes A. C.  
Guadalajara 2017.



**XXI CONGRESO NACIONAL DE  
LA SOCIEDAD MEXICANA DE TRASPLANTES A.C.**  
Guadalajara 2017, 13 - 16 Septiembre  
Hotel Fiesta Americana

## **SOCIEDAD MEXICANA DE TRASPLANTES**

Otorga la Presente a:

**Netzau Jair Villamil-Araujo, Natalia Castelán-Carmona,  
Mayra López-Martínez, Norma González-Tableros, Adriana Arvizu-Hernández,  
Adrián de Santiago-Zárate, Mario Vilatobá-Chapa.**

Por su destacada participación en:

# **TRABAJO ORAL**

**PRUEBAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD PRE TRASPLANTE HEPÁTICO  
ORTOTÓPICO Y SU IMPORTANCIA POST TRASPLANTE EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN.**

**PRESIDENTE**

**Dr. Benjamín Gómez Navarro**



## ÍNDICE

ABREVIATURAS	...	<b>4</b>
ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS, GRÁFICAS E IMÁGENES	...	<b>6</b>
RESUMEN	...	<b>8</b>
1. INTRODUCCIÓN	...	<b>10</b>
1.1 Generalidades	...	<b>10</b>
- Anatomía y estructura histológica del hígado		
- Unidades funcionales hepáticas		
- Zonas acinares hepáticas		
1.2 Principales funciones hepáticas	...	<b>13</b>
- Formación y secreción de bilis		
- Función metabólica		
- Desintoxicación		
1.3 Liberación de enzimas en el hígado lesionado como indicadores de lesión hepática	...	<b>16</b>
- Fosfatasa alcalina		
- $\gamma$ -glutamilttransferasa		
- Aminotransferasas: Aspartato-aminotransferasa y Alanino-transferasa		
- Lactato deshidrogenasa		
- 5'-nucleotidasa		
1.4 Enfermedad hepática	...	<b>18</b>
- Falla hepática aguda (FHA)		
- Falla hepática crónica (FHC)		
1.5 Las Pruebas de Funcionamiento Hepático (PFH) como aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas	...	<b>21</b>
- Pruebas indicadoras de necrosis celular		
- Pruebas indicadoras de colestasis		
- Pruebas metabólicas		
- Pruebas que evalúan la síntesis proteica		
- Pruebas inmunológicas		
- Marcadores virales		
- Marcadores genéticos		
1.6 Inmunología del trasplante	...	<b>27</b>
- Generalidades		
- Inmunología del trasplante alogénico		
- Clasificación del rechazo en injertos vascularizados		

1.7 Terapia de inmunosupresión en el trasplante hepático	...	<b>34</b>
- Esteroides/glucocorticoides		
- Antiproliferativos (fármacos que interfieren en la división celular)		
Antimetabolitos		
Inhibidores de la síntesis de nucleótidos		
Inhibidores de la calcineurina		
Inhibidores de mTOR		
- Fármacos de inducción		
Antilinfocitos		
1.8 Pruebas de histocompatibilidad en trasplante de órganos sólidos y tejidos	...	<b>38</b>
- Breve historia de la inmunología en los trasplantes		
- Pruebas de histocompatibilidad para el trasplante en humanos		
Determinación del grupo sanguíneo en el sistema ABO		
Tipificación de los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA)		
Prueba Cruzada Linfocitaria (PC) o <i>Cross-Match</i>		
Panel Reactivo de Anticuerpos (PRA)		
Determinación de Anticuerpos anti-HLA Donador Específico (ADE) por SA ( <i>Single Antigen</i> )		
2. MARCO TEÓRICO	...	<b>47</b>
2.1 Indicaciones de trasplante hepático	...	<b>47</b>
- MELD		
- Indicaciones específicas de trasplante hepático		
- Trasplante dominó		
- Indicaciones de retrasplante hepático		
- Contraindicaciones absolutas del trasplante hepático		
- Complicaciones postrasplante hepático		
2.2 Evaluación de los candidatos a trasplante hepático	...	<b>57</b>
2.3 Trasplante hepático en México: CENATRA	...	<b>59</b>
2.4 Trasplante hepático en el INCMNSZ	...	<b>61</b>
3. JUSTIFICACIÓN	...	<b>62</b>
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	...	<b>64</b>
5. OBJETIVOS	...	<b>64</b>
6. HIPÓTESIS	...	<b>65</b>
7. MATERIALES Y MÉTODOS	...	<b>65</b>
8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	...	<b>66</b>

9. RESULTADOS	...	<b>67</b>
9.1 Estudio descriptivo	...	<b>67</b>
9.2 Análisis de la importancia de las pruebas de histocompatibilidad	...	<b>72</b>
9.3 Análisis de los valores de Intensidad Media de Flourescencia (MFI) de los ADE pretrasplante	...	<b>74</b>
10. ANÁLISIS DE RESULTADOS	...	<b>76</b>
10.1 Estudio demográfico	...	<b>76</b>
10.2 Importancia de las pruebas de histocompatibilidad en el TH	...	<b>78</b>
10.3 Importancia de los valores de MFI de los ADE pretraslante	...	<b>79</b>
11. CONCLUSIONES	...	<b>82</b>
PERSPECTIVAS Y SUGERENCIAS	...	<b>83</b>
BIBLIOGRAFÍA	...	<b>84</b>

## **ABREVIATURAS**

**e.g.:** Por ejemplo, *exempli gratia*.

**ADE:** Anticuerpos Donador Específico.

**AHG:** Anti-inmunoglobulina humana.

**ANOVA:** Análisis de Varianza.

**ALT:** Alanino aminotransferasa.

**AST:** Aspartato aminotransferasa.

**BD:** Bilirrubina directa.

**BI:** Bilirrubina indirecta.

**BT:** Bilirrubina total.

**CBP:** Cirrosis biliar primaria.

**CBS:** Cirrosis biliar secundaria.

**CDC:** Citotoxicidad dependiente de Complemento.

**CEP:** Colangitis esclerosante primaria.

**CMV:** Citomegalovirus.

**CENATRA:** Centro Nacional de Trasplantes.

**CHAN:** Cirrosis hepática alcohólica nutricional.

**CHC:** Carcinoma hepatocelular.

**CPA:** Célula presentadora de antígeno.

**CTL:** Linfocitos T citotóxicos.

**DTT:** Ditiotreitól.

**ELISA:** Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.

**FA:** Fosfatasa alcalina.

**FHA:** Falla Hepática Aguda.

**FHC:** Falla Hepática Crónica.

**GGT ó  $\gamma$ -GT:** Gamma-glutamil transferasa.

**HAI:** Hepatitis autoinmune.

**HLA:** Antígeno Leucocitario Humano.

**INCMNSZ:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

**IL:** Interleucina.

**IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social.

**INR:** Índice internacional normalizado para el tiempo de protrombina.

**ISSSTE:** Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado.

**MELD:** Modelo para evaluar la enfermedad hepática terminal, *Model for End-Stage Liver Disease*.

**MFI:** Intensidad media de fluorescencia, *Mean Fluorescence Intensity*.

**MHC:** Complejo principal de histocompatibilidad, *Major Histocompatibility Complex*.

**MMF:** Micofenolato de mofetilo.

**mTOR:** Receptor de rapamicina en los mamíferos, *Mammalian Target of Rapamycin*.

**EHNA ó NASH:** Esteatohepatitis no alcohólica, *Non-Alcoholic Steatohepatitis*.

**PCR-SSO:** Reacción en cadena de la polimerasa de secuencias específicas de oligonucleótidos.

**PCR-SSP:** Reacción en cadena de la polimerasa de secuencias específicas de *primers*.

**PFH:** Pruebas de funcionamiento hepático.

**PC:** Prueba Cruzada Linfocitaria.

**PRA:** Panel Reactivo de Anticuerpos.

**SA:** Antígeno único, *Single Antigen*.

**SD:** Desviación estándar, *Standard Deviation*.

**SHP:** Síndrome hepatopulmonar.

**SIRNT:** Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes.

**SSA:** Secretaría de Salud.

**TH:** Trasplante hepático.

**TP:** Tiempo de protrombina.

**UNOS:** *United Network for Organ Sharing*.

**VHB:** Virus hepatitis B.

**VHC:** Virus de hepatitis C.

**XMFC:** Prueba Cruzada por citometría de flujo.

## ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS, CUADROS, GRÁFICAS E IMÁGENES

<b>Figura 1</b>	Localización del hígado en el humano.	11
<b>Figura 2</b>	Partes anatómicas del hígado.	11
<b>Figura 3</b>	Estructura lobulillar hepática, lobulillar portal y acinar de la microcirculación hepática.	12
<b>Figura 4</b>	Distribución zonal del lobulillo hepático.	13
<b>Figura 5.</b>	Mecanismo inmunológico del rechazo hiperagudo.	32
<b>Figura 6.</b>	Mecanismo inmunológico del rechazo agudo.	33
<b>Figura 7.</b>	Mecanismo inmunológico del rechazo crónico con arteriosclerosis del injerto.	34
<b>Figura 8.</b>	Clasificación de los inmunosupresores comercializados y en fase de investigación, según la composición y el modo de acción.	35
<b>Figura 9.</b>	Técnica de PCR-SSP.	42
<b>Figura 10.</b>	Técnica de PCR-SSO.	42
<b>Figura 11.</b>	Fotografía del gel de electroforesis en la tipificación de HLA por PCR-SSP.	42
<b>Figura 12.</b>	Técnica de microlinfocito-toxicidad de Terasaki, base fundamental en la realización de la prueba cruzada linfocitaria.	43
<b>Figura 13.</b>	Tecnología Luminex® para la realización del PRA SA para detectar anticuerpos anti-HLA en el suero del paciente.	46
<b>Figura 14.</b>	Indicaciones de TH.	47
<b>Figura 15.</b>	Actividad del TH en México.	60
<b>Figura 16.</b>	Hospitales que mayor número de trasplantes hepáticos realizaron en el año 2016	60
<b>Figura 17.</b>	Histórico por año del tipo de donadores totales de TH en México.	61
<b>Cuadro 1.</b>	Algoritmo para el cálculo matemático de la escala MELD.	48
<b>Tabla 1.</b>	Pruebas de Función Hepática.	26
<b>Tabla 2.</b>	Tipos de trasplantes.	27
<b>Tabla 3.</b>	Reglas de compatibilidad por grupo sanguíneo en el sistema ABO.	39
<b>Tabla 4.</b>	Evaluación de los candidatos a trasplante hepático del programa de TH del INCMNSZ.	58
<b>Tabla 5.</b>	Lista actualizada de pacientes que requieren un trasplante. (SIRNT, corte 28 de junio de 2017).	59

<b>Tabla 6.</b>	Trasplantes reportados durante el 2017. (SIRNT, corte 28 de junio de 2017).	59
<b>Tabla 7.</b>	Total de hospitales que cuentan con licencia emitida por la COFEPRIS para efecto de procuración, trasplante y banco. (SIRNT, 2016).	59
<b>Tabla 8.</b>	Número de trasplantes realizados en 2015 y 2016 en el INCMNSZ.	67
<b>Tabla 9.</b>	Datos descriptivos de la edad de los receptores de TH.	68
<b>Tabla 10.</b>	Resultados de la prueba estadística t de Student en la comparación de la edad de los receptores de TH.	68
<b>Tabla 11.</b>	Frecuencia de hombres y mujeres sometidos a TH.	69
<b>Tabla 12.</b>	Proporción de grupos sanguíneos ABO en la población de estudio de trasplante hepático.	70
<b>Tabla 13.</b>	Frecuencias de los resultados de PC de las parejas receptor/donador.	70
<b>Tabla 14.</b>	Frecuencia de los tipos de ADE pretrasplante de los receptores de TH.	71
<b>Tabla 15.</b>	Frecuencias de las etiologías en la indicación de TH en el INCMNSZ.	72
<b>Tabla 16.</b>	Comparación de pacientes con PC negativa y pacientes con PC positiva.	73
<b>Tabla 17.</b>	Comparación de pacientes con ADE negativo y pacientes con ADE positivo.	73
<b>Tabla 18.</b>	Comparación de los tipos de ADE pretrasplante en receptores ADE positivo.	74
<b>Tabla 19.</b>	ANOVA de valores máximos de MFI de los ADE pretrasplante en pacientes con ADE I y pacientes con ADE II.	75
<b>Gráfica 1.</b>	Línea de tiempo que muestra el número de TH realizados mensualmente en el periodo de estudio.	67
<b>Gráfica 2.</b>	Comparación de los promedios mensuales de TH 2015 y 2016.	68
<b>Gráfica 3.</b>	Edad de los receptores de TH.	69
<b>Gráfica 4.</b>	Proporción de hombres y mujeres de los receptores de TH.	69
<b>Gráfica 5.</b>	Proporción de grupos sanguíneo ABO en TH del INCMNSZ.	70
<b>Gráfica 6.</b>	Proporción de los resultados PC de las parejas analizadas en el INCMNSZ.	70
<b>Gráfica 7.</b>	Proporción de los tipos de ADE de los receptores de TH del INCMNSZ.	71
<b>Gráfica 8.</b>	Principales indicaciones de TH en el INCMNSZ.	72
<b>Imagen 1.</b>	Resultado de PC positiva. Tinción con eosina, fijación con formaldehído y vista con microscopía de contraste de fases a 10X.	44
<b>Imagen 2.</b>	Resultado de PC negativa. Tinción con eosina, fijación con formaldehído y vista con microscopía de contraste de fases a 10X.	44

## RESUMEN

Los resultados de las Pruebas de Histocompatibilidad (Tipificación de grupo sanguíneo ABO, Prueba Cruzada Linfocitaria (PC), Tipificación HLA, %PRA, ADE) son necesarios, imperativos y decisivos en el trasplante renal. Sin embargo, en el trasplante hepático, las pruebas de laboratorio no van más allá de la hemotipificación ABO. Es decir, para que un receptor reciba un trasplante hepático solo se toma en cuenta la compatibilidad por grupo sanguíneo en el sistema ABO como prueba de histocompatibilidad.

Hay pocos estudios respecto al valor de las pruebas básicas de Histocompatibilidad pretrasplante y, últimamente, se ha puesto de manifiesto el papel de los Anticuerpos Donador-Específico (ADE) en la evolución de los pacientes postrasplante hepático.

En el INCMNSZ, desde hace poco más de dos años surgió la inquietud de realizar dichas pruebas a las parejas receptor/donador de trasplante hepático con el objetivo de realizar los primeros estudios para demostrar la importancia de los resultados de las pruebas de histocompatibilidad en el progreso de los pacientes receptores.

Este trabajo es un estudio de corte transversal, descriptivo y retrospectivo del periodo comprendido entre septiembre de 2014 a diciembre de 2016. En el periodo citado se realizaron 110 trasplantes hepáticos (109 primer trasplante, 1 retrasplante), de los cuales 90 casos tenían pruebas de Histocompatibilidad. Se analizaron todos los casos de acuerdo a los criterios de inclusión.

Se evaluaron los resultados de las pruebas de histocompatibilidad realizados en el Laboratorio de Histocompatibilidad (PC, ADE, MFI máximos) contra los resultados de las Pruebas de Funcionamiento Hepático (PFH), la tasa de supervivencia y la presencia de rechazo agudo a los 90 días postrasplante.

Para el análisis de los datos se usaron las pruebas estadísticas de t de Student,  $\chi^2$  y ANOVA de acuerdo a las variables de estudio con la ayuda del software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, IBM 2017) versión 24.

Se analizó una muestra de 79 receptores que cumplieron con los criterios de inclusión. Se hizo el estudio demográfico de valor descriptivo de la población analizada. El 19% presentó PC positiva y la supervivencia de estos pacientes es menor que aquellos con PC negativa ( $p < 0.0001$ ). Con respecto al aumento de los valores de las PFH postrasplante, los pacientes con PC positiva mostraron menor aumento de las PFH postrasplante que los pacientes con PC negativa ( $p < 0.0001$ ); y respecto a la incidencia de rechazo agudo, no presentaron diferencias entre ambos grupos ( $p < 0.2777$ ).

Por otro lado, se obtuvo que el 78.5% de los pacientes presentó ADE pretrasplante en cualquiera de sus tres ocurrencias (ADE vs HLA-I, ADE vs HLA-II y contra ambos). El principal hallazgo fue que las PFH se ven aumentadas cuando el paciente presenta principalmente ADE Clase II ( $p < 0.018$ ).

Finalmente, al analizar los valores máximos de MFI de los ADE pretrasplante de los receptores de trasplante hepático se tuvo que la media de MFI para ADE Clase I y la media de MFI para ADE Clase II no son diferentes ( $p=0.143$ ); por lo que, los títulos de anticuerpos no difieren del tipo de ADE pretrasplante que presente el paciente.

Otro dato encontrado fue que los pacientes con ADE pretrasplante con valores mayores a 17000 MFI presentan mayor incidencia de rechazo agudo ( $p=0.002$ ); y aquellos pacientes con ADE pretrasplante con valores mayores de 5000 MFI son más susceptibles de presentar aumento de las PFH a los 90 días postrasplante ( $p=0.033$ ).

Aunque las pruebas de Histocompatibilidad no son decisivas en la asignación de un hígado para ser trasplantado, los hallazgos aquí presentados sugieren que los resultados de dichas pruebas pueden ayudar al pronóstico y manejo del paciente postrasplante.

Por tanto, se recomienda tener en cuenta el resultado de PC, y sobre todo de los resultados del tipo y de los valores de MFI de los ADE pretrasplante y postrasplante presentes en los receptores de trasplante hepático. Asimismo, es conveniente llevar a cabo la determinación de ADE de manera recurrente junto con las PFH y biopsia del injerto hepático como monitoreo del paciente trasplantado.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Generalidades<sup>1</sup>

El tubo digestivo comprende una estructura tubular continua que va de la boca al ano y está en relación directa con el medio exterior. La captación de nutrientes está controlada por una sola capa de células epiteliales cilíndricas que forman una barrera semipermeable.

Hay varias glándulas que vacían su contenido en puntos precisos del interior del trayecto del intestino y favorecen la digestión de los alimentos, envían señales a segmentos distales y actúan para regular las microbiotas.

También se presentan funciones importantes de motilidad que desplazan el contenido intestinal y que culmina en la producción de sustancia de desecho. Existe bastante inervación que regula la motilidad, la secreción y la captación de nutrientes, que en muchos casos no depende del sistema nervioso central.

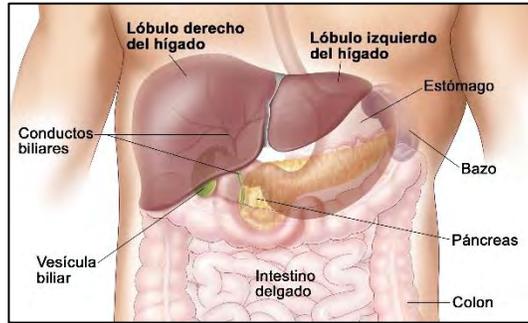
El hígado, a pesar de intervenir en el metabolismo corporal global, es considerado parte del tubo digestivo por dos principales razones: en primer lugar, se encarga de la excreción de productos de desecho liposolubles que no pueden ser enviados a la orina; son excretados por la bilis que es descargada al intestino y excretada por las heces; en segundo lugar, las sustancias que se absorben en el “primer paso” se eliminan y son metabolizadas todas las toxinas que inadvertidamente han ingresado al cuerpo.

El hígado es el primer órgano donde llega la mayoría de los nutrientes que se absorben a través de la pared intestinal; así también, abastece la mayoría de las proteínas plasmáticas y sintetiza la bilis que optimiza la absorción de lípidos y que también funciona como un líquido excretor. Por tanto, el hígado y el sistema biliar vinculado han desarrollado diversas características estructurales y fisiológicas, las cuales sustentan un amplio grupo de funciones importantes.

Una función importante del hígado es la de filtrar la sangre que proviene del sistema digestivo y la sangre del resto del organismo. La sangre derivada de los intestinos y de otras vísceras llega al hígado a través de la vena porta. Esta sangre se filtra en los sinusoides entre las láminas de las células hepáticas y acaba por drenar hacia las venas hepáticas, que desembocan en la vena cava inferior. La bilis se forma en el otro lado de cada lámina y la bilis pasa al intestino a través del colédoco.

#### Anatomía y estructura histológica del hígado

El hígado es un órgano de 1.2 a 1.8 kg de peso (2.5% del peso corporal) situado en la cavidad abdominal (hipocondrio derecho) debajo del diafragma. **Fig. 1.** Se divide anatómicamente en dos lóbulos por la inserción del ligamento falciforme y está envuelto por una delgada capa de tejido conjuntivo denominada cápsula de Glisson. El lóbulo derecho tiene mayor tamaño que el lóbulo izquierdo. **Fig. 2, A.**<sup>2,3</sup>



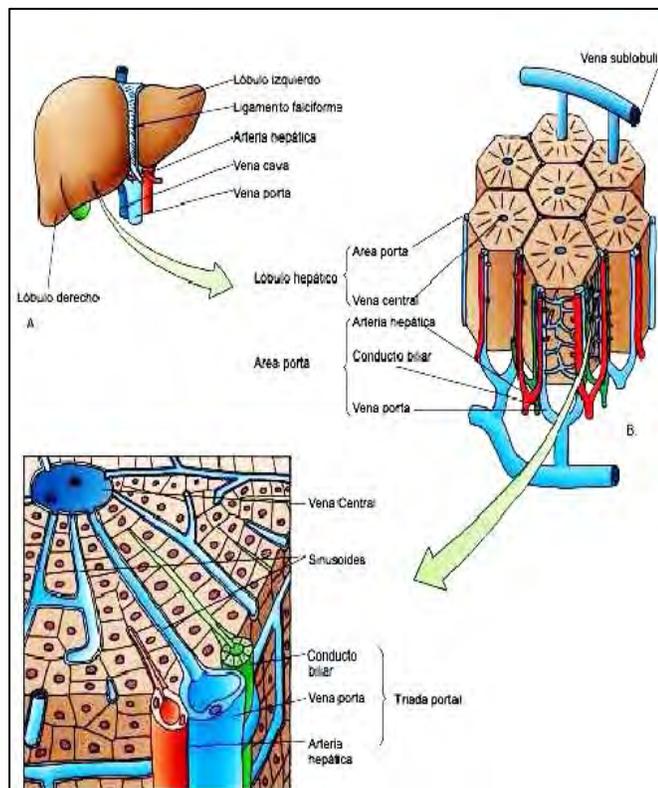
**Fig. 1** Localización del hígado en el humano.

Fuente: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/higado>

Este órgano recibe doble irrigación: por la vena porta, que transporta nutrientes desde el intestino, y, por la arteria hepática, que lleva sangre oxigenada desde la circulación central. El drenaje venoso se da por la vena hepática y el drenaje biliar por el conducto hepático, el flujo biliar es opuesto al sanguíneo.<sup>2,3</sup>

Histológicamente, el hígado se compone de lobulillos: compuestos de agregados de hepatocitos con forma de prismas hexagonales y son delimitados por tejido conjuntivo, vasos y conductos biliares. Cada lobulillo tiene en su eje central a la vena central (que drena hacia la vena hepática y ésta lleva a la vena cava inferior), y en la periferia, en cada vértice, se hallan la rama de la arteria hepática, la rama de la vena porta y una del conducto biliar (tríada portal o espacio porta).<sup>3</sup> **Fig 2, B.**

Los hepatocitos, responsables de sus funciones metabólicas, y las células de Kupffer, que componen el sistema fagocítico fijo del organismo, son los principales tipos celulares del hígado. En el espacio entre los vasos de las tríadas porta y la vena central corren capilares en contacto con los hepatocitos y reciben el nombre de sinusoides.



**Fig. 2** Partes anatómicas del hígado.

Fuente: <http://higado-med-uaa.blogspot.mx/2009/04/vascularizacion-del-higado.html>

Los sinusoides hepáticos presentan intercalados a las células de Kupffer (macrófagos) sobre las células endoteliales que los conforman.

Entre los hepatocitos y las células endoteliales se encuentra el espacio intersticial de Disse, en el cual se localizan las células de Ito, que almacenan la vitamina A. Independientes del espacio sinusoidal por las uniones estrechas intercelulares de los hepatocitos, se forman lateralmente los canalículos biliares.

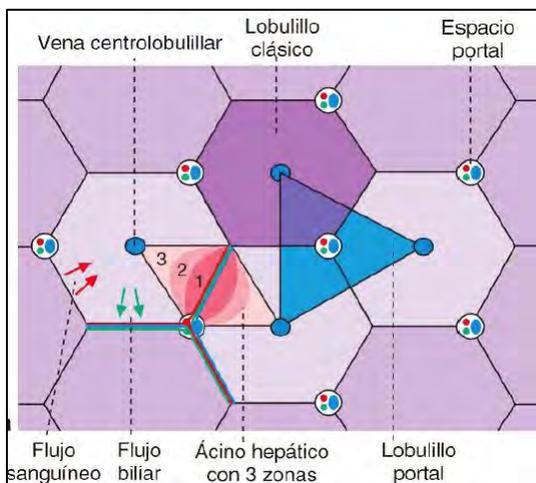
### Unidades funcionales hepáticas

Inicialmente, Rappaport definió al lobulillo hepático (lobulillo clásico) como la unidad funcional del hígado<sup>4</sup>. Actualmente, el lobulillo hepático se considera como la unidad histológica básica. Además de esta unidad se pueden indicar otras dos estructuras más vinculadas con su función particular, estas son el lobulillo portal y el acino hepático<sup>2</sup>.

El lobulillo portal se centra en la circulación biliar y se le asigna una forma triangular. Está conformado por espacio porta o tríada portal.

La unidad funcional básica es el acino hepático. El acino hepático se centra en las funciones metabólicas de los hepatocitos (mediante la irrigación de los mismos). Tiene forma de rombo y va desde dos espacios porta interlobulillares opuestos hasta dos venas centrales (centrolobulillares), también opuestas entre sí, quedando en el centro a las vénulas y arteriolas terminales, que van a lo largo de las caras de los lobulillos. Generalmente se distinguen tres zonas en el acino hepático.<sup>2</sup>

**Fig. 3.**



**Fig. 3** Estructura lobulillar hepática, lobulillar portal y acinar de la microcirculación hepática.

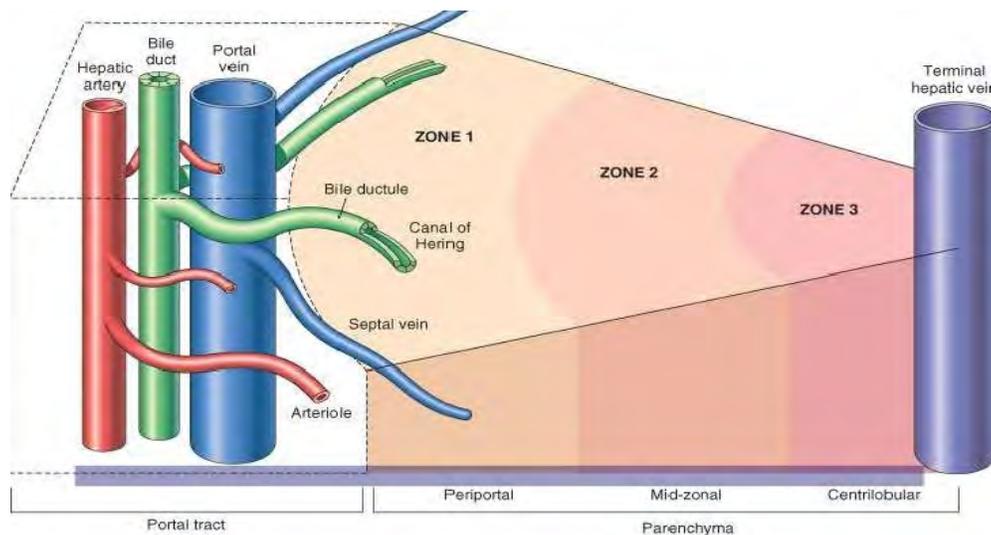
Fuente: <http://janoimagenes.blogspot.mx/>

### Zonas acinares hepáticas<sup>2,3,4</sup>

El flujo sanguíneo entre los lobulillos hepáticos es centrípeto de manera que la sangre oxigenada de la arteria hepática y la sangre rica en nutrientes de la vena porta circulan hacia la vena central (centro del lobulillo). Esto favorece que exista un gradiente de oxigenación y de concentración de enzimas y de metabolitos tóxicos, como el amoníaco. Se describen tres zonas en cada acino hepático

**Fig. 4:**

- Zona 1. Zona periportal. Está próxima a la vénula portal terminal y la arteriola hepática terminal, presentando mayor oxigenación y mayor concentración de amonio que la zona perivenosa. Los hepatocitos tienen un metabolismo más oxidativo, con abundantes mitocondrias, y ricos en enzimas como las aminotransferasas, lactato deshidrogenasa (LDH),  $\gamma$ -glutamilttransferasa ( $\gamma$ -GT) y enzimas del ciclo de la urea. Se realizan la gluconeogénesis, eliminación de radicales libres, ureagénesis.
- Zona 2. Zona mediozonal. Está situada entre la zona 1 y la zona 3, sin límites claros.
- Zona 3. Zona perivenular o centrilobular. Se localiza junto a la vena central o vénula hepática terminal<sup>4</sup> presentando menor oxigenación y menor concentración de amonio en comparación a la zona periportal. Los hepatocitos tienen abundante retículo endoplasmático. Esta zona se caracteriza por tener un metabolismo menos oxidativo y rica en enzimas como la glutamina sintetasa y la glutamato deshidrogenasa. Se realizan la glucólisis, lipogénesis y biotransformación de fármacos y drogas. Es un sitio de detoxificación.



**Fig. 4** Distribución zonal del lobulillo hepático. Actualmente a la vena central se le denomina vénula hepática terminal<sup>2,4</sup>. Fuente: <http://histologiadesarfcruzycarloacadme.blogspot.mx/2013/02/acino-hepatico.html>

## 1.2 Principales Funciones hepáticas

### Formación y secreción de bilis

La bilis está constituida por los ácidos biliares, los pigmentos biliares y otras sustancias disueltas en una solución electrolítica alcalina semejante al jugo pancreático. Se secretan alrededor de 500 mL cada día. Algunos de los componentes de la bilis se reabsorben en el intestino y luego, el hígado, los vuelve a excretar (circulación enterohepática).

La bilis es secretada por los hepatocitos hacia los canalículos biliares y el drenaje continúa a conductos cada vez más grandes hasta desembocar en los conductos biliares hepáticos derecho e izquierdo, que confluyen en un solo conducto extrahepático.

La bilis participa en la digestión y la absorción de grasas, además, junto con las heces constituye la principal vía de excreción de los productos de desecho liposolubles. El color amarillo de la bilis está dado por los glucorónidos de los pigmentos biliares, la bilirrubina y la biliverdina.

La bilirrubina, componente de la bilis, es un pigmento tetrapirrólico de color amarillo naranja, producto de la degradación del grupo hemo (ferroprotoporfirina IX). La bilirrubina se une a la albúmina presente en la circulación y se transporta de los tejidos periféricos hacia el hígado, donde la enzima uridin difosfato-glucoronil-transferasa le incorpora uno o dos residuos de glucorónidos para hacerla más hidrosoluble, luego es eliminada en la bilis hacia el intestino, donde la  $\beta$ -glucuronidasa hidroliza la bilirrubina conjugada y se producen los urobilinógenos parte de los cuales son reabsorbidos para ser eliminados por la orina y la otra parte se reoxida en el intestino, y producen los pigmentos fecales.

#### - Ictericia

El aumento de la bilirrubina en suero, conocida como hiperbilirubinemia, produce ictericia hepática. La ictericia es considerada el signo más común de las hepatopatías. Este signo se presenta como coloración amarillenta de la piel, las escleróticas y las membranas de las mucosas, y suele ser detectable cuando la bilirrubina total en suero es mayor a  $50 \mu\text{mol/L}$ <sup>2</sup>.

La hiperbilirubinemia puede darse por:

- Elevación de la bilirrubina libre.
  - Producción excesiva de bilirrubina (anemia hemolítica, etc.)
  - Disminución de la absorción de bilirrubina hacia las células hepáticas
  - Alteraciones en la unión intracelular de proteínas o la conjugación
  
- Elevación de la bilirrubina conjugada. Por alteraciones en la excreción.
  - Trastornos en la secreción de bilirrubina conjugada hacia los conductos biliares
  - Obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos

#### Función metabólica

Al hígado llegan los aminoácidos, carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales absorbidos en el intestino, mismas que metaboliza, almacena y distribuye al resto del organismo.

#### - Metabolismo de carbohidratos

En el metabolismo de los carbohidratos, el hígado realiza funciones como el almacenamiento de glucógeno, la conversión de lactosa y de la fructosa en glucosa, y la gluconeogénesis a partir del lactato y los aminoácidos.

Por tanto, el hígado mantiene la estabilidad de las concentraciones sanguíneas de la glucosa plasmática, eliminando el exceso de glucosa de la sangre y regresándola (función amortiguadora de glucosa) al hígado. El hígado también degrada a la insulina y elimina de la circulación sanguínea al ácido láctico proveniente del metabolismo muscular, que es captado para integrarlo a la vía de la gluconeogénesis. La insuficiencia hepática suele cursar con hipoglucemia.

#### - Metabolismo de lípidos

En el metabolismo lipídico, el hígado sostiene una alta tasa de oxidación de ácidos grasos para el suministro de energía al cuerpo. Los aminoácidos y dos fragmentos de carbono derivados de los carbohidratos son transformados en lípidos en el hígado para su almacenamiento. Además, este órgano, sintetiza gran parte de las lipoproteínas y mantiene la homeostasis del colesterol al sintetizarlo y convertir el exceso en ácidos biliares.

En la enfermedad hepatocelular aguda, disminuye la actividad de las enzimas sintetizadas en el hígado (lecitina-colesterol-aciltransferasa y lipasa pancreática), provocando una disminución de los ésteres de colesterol y el incremento de colesterol libre en plasma. También se presenta aumento de triglicéridos y ácidos grasos. Además, la composición de las lipoproteínas se ve alterada.

Durante la colestasis puede aparecer la lipoproteína anormal X, LP-X, específica para esta condición; caracterizada por estar compuesta por colesterol libre y fosfolípidos, así como albúmina, apo-C y componentes proteicos.

#### - Metabolismo de proteínas

El hígado es el principal órgano sintetizador de proteínas plasmáticas y la alteración de su función produce un descenso de la concentración sérica de dichas proteínas. Por su tiempo de vida media muy larga no se utilizan como prueba para el diagnóstico de enfermedad hepática, y además porque el hígado posee una gran capacidad de reserva de estas proteínas.

Gran parte de los factores de coagulación, como la protrombina y los factores V, VII y X, se sintetizan en el hígado. Cuando existe lesión hepatocelular, el tiempo de protrombina, que depende de estos factores, se prolonga.

El sistema de coagulación necesita del suministro adecuado de vitamina K, una vitamina liposoluble cuya absorción necesita de las sales biliares. La inadecuada excreción biliar puede alterar la absorción de esta vitamina afectando así los tiempos de coagulación.

#### - Depósito de reservas de nutrientes

Muchos nutrientes almacenados en el hígado se liberan paulatinamente cuando son necesarios. Además del almacenamiento de glucosa y de lípidos, también se almacenan micronutrientes como las vitaminas (vitamina A, B, etc.) y metales ( $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ). La enfermedad hepática crónica provoca secundariamente una deficiencia de vitaminas. Por otro lado, se puede causar una lesión hepática por la acumulación excesiva de estos compuestos, como el hierro.

#### Desintoxicación

En primer lugar, las bacterias y otras partículas son atrapadas y desintegradas por las células Kupffer. Por otra parte, en los hepatocitos se expresan un gran número de enzimas (e.g. enzimas del citocromo P450) que, mediante reacciones bioquímicas, convierten los xenobióticos y sustancias tóxicas en metabolitos inactivos, menos lipofílicos.

Las reacciones de desintoxicación se dividen en: fase 1 (oxidación, hidroxilación, etc.) y fase 2 (esterificación). Los metabolitos son secretados en la bilis para eliminarse en el tubo digestivo.

### **1.3 Liberación de enzimas en el hígado lesionado como indicadores de lesión hepática<sup>2,3</sup>**

La lesión celular hepática provoca la liberación de enzimas tales como, fosfatasa alcalina, aspartato-aminotransferasa, alanino-transferasa,  $\gamma$ -glutamilttransferasa, etc., que son consideradas como indicadores de daño.

Cuando la lesión afecta la permeabilidad de la membrana, se solubilizan moléculas de membrana o se liberan componentes citosólicos al exterior. Cuando hay necrosis se liberan, además, moléculas mitocondriales y de otros organelos celulares.

Estas moléculas se pueden detectar en plasma y sus niveles son proporcionales a la intensidad de la lesión celular existente. Generalmente, hay mayor liberación de estas moléculas en la enfermedad aguda que en la crónica.

#### **Fosfatasa alcalina**

La fosfatasa alcalina (FA) es una enzima que cataliza la hidrólisis de ésteres de fosfato (defosforilación) de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides, a un pH alcalino óptimo.

Tras una obstrucción biliar extrahepática (e.g. colelitiasis), la actividad de la FA aumenta unas 10 veces. En una obstrucción biliar intrahepática (e.g. colestasis intrahepática), su actividad se incrementa unas tres veces. En cambio, la necrosis de células parenquimatosas (microsomomas hepáticos) no eleva la actividad de la FA sérica.

Esta enzima también se encuentra de manera abundante en hueso, intestino, riñón y placenta, y su actividad puede aumentarse sin enfermedad hepática; por ejemplo, en las enfermedades óseas.

El colesterol y la fosfatasa alcalina (FA) se eliminan por la bilis. En los pacientes con ictericia por causas obstructivas intrahepática o extrahepática de las vías biliares, se suelen elevar las concentraciones de estas sustancias. En cambio, si la ictericia se debe a una enfermedad hepatocelular no obstructiva, la elevación de las concentraciones de estas sustancias es mucho menor.

#### **$\gamma$ -glutamilttransferasa**

La  $\gamma$ -glutamilttransferasa (GGT) es una enzima de membrana microsomal implicada en el metabolismo del glutatión y en la reabsorción de los aminoácidos del filtrado glomerular y de la luz intestinal. También se encuentra en otros tejidos como el riñón, bazo, páncreas, corazón, pulmón y cerebro. Aunque la mayor actividad se produce en tejido renal, la GGT se eleva durante la enfermedad hepática.

Esta enzima permite diferenciar la enfermedad hepática de otras condiciones sin afección hepática, en las cuales se produce elevación de la FA, pero los niveles de GGT se mantienen normales.

La cuantificación de GGT sérica es útil en el diagnóstico de colestasis causada por alcoholismo crónico o por ingestión de fármacos, colestasis vírica o mecánica y metástasis hepáticas. La elevación de GGT conjunta con la FA sugiere fuertemente la presencia de obstrucción biliar.

### Aminotransferasas: Aspartato-aminotransferasa y Alanina-aminotransferasa

Las enzimas Aspartato-aminotransferasa (AST) y la Alanina-aminotransferasa (ALT) son los indicadores de lesión hepática más utilizados y representan marcadores de necrosis hepatocelular. La ALT se encuentra en el citosol de las células hepáticas, mientras que la AST tiene una isoenzima citosólica y otra mitocondrial en varios tejidos, además del hígado, como el corazón, músculo esquelético, riñón y cerebro.

La actividad hepática de la AST es alrededor de 7000 veces su actividad sérica y la actividad hepática de la ALT es casi 3000 veces la sérica. Al existir este gradiente, una pequeña lesión hepática produce un importante incremento de la actividad sérica de estas enzimas. Por lo tanto, la relación AST/ALT es útil en el diagnóstico diferencial de las enfermedades hepáticas.

En las enfermedades agudas, se observan las elevaciones más altas de las aminotransferasas y la concentración sérica de la ALT es mayor a la de AST ( $AST/ALT < 1$ ). Esta relación se invierte en las enfermedades crónicas o cuando se produce una necrosis masiva, pues la relación es  $AST/ALT > 1$ . En la hepatitis alcohólica esta relación es mayor a 2 ( $AST/ALT > 2$ ).

### Lactato-deshidrogenasa

La Lactato-deshidrogenasa (LDH) es una enzima que se encuentra en el citoplasma de los hepatocitos y cataliza la interconversión del piruvato a lactato. Existen cinco isoenzimas, LDH1 a LDH5, distribuidas en hígado, músculo cardíaco, riñón y eritrocitos. Se libera al suero cuando existe lesión o necrosis hística, pero al estar presente en varios tejidos, sin una especial preponderancia en el hígado, es un biomarcador con poca especificidad.

Su actividad sérica aumenta en las hepatitis víricas o tóxicas, la obstrucción biliar extrahepática, la necrosis hepática aguda, la cirrosis y en la destrucción celular de otras localizaciones.

### 5'-Nucleotidasa

Es una enzima localizada en la membrana de los microsomas, que cataliza la hidrólisis de los ésteres nucleósido-5'-fosfato. Al igual que la GGT, la 5'-nucleotidasa aumenta en enfermedades hepatobiliares, como la obstrucción del conducto biliar, colestasis, cirrosis biliar y enfermedad obstructiva causada por crecimiento neoplásico. Sin embargo, no aumenta por lesión hepática farmacológica.

Aunque su determinación está cayendo en desuso, puede ser útil junto con la determinación de GGT para el seguimiento de la quimioterapia de los pacientes con carcinoma hepático. Además, como no se eleva en la enfermedad ósea, puede ser útil para diferenciar elevaciones hepáticas de la FA de las debidas a causas no hepáticas.

## 1.4 Enfermedad hepática

### Falla hepática aguda (FHA)<sup>5,6,7</sup>

La falla hepática aguda (FHA) es una enfermedad poco frecuente, pero implica un pronóstico grave con alta mortalidad ante el retraso en el diagnóstico e inadecuado tratamiento. Tiene una incidencia de 8 a 10 casos por millón de personas.

La presentación clínica incluye alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, encefalopatía hepática, coagulopatía, con o sin falla multiorgánica. La mortalidad se reporta en más del 50% de los casos.

Sin embargo, la sobrevida ha incrementado favorablemente en los últimos años mediante el manejo del paciente en estado crítico, y la opción de trasplante hepático en caso de FHA.

#### Definición

La falla hepática aguda se define como un deterioro severo de la función hepática, potencialmente reversible, con encefalopatía hepática en las ocho primeras semanas de iniciado los síntomas en ausencia de enfermedad hepática pre-existente.

#### Etiología

- Infecciones virales.
  - Virus de la hepatitis A, B y C, Herpes simple 1 y 2, herpes virus-6, varicela-zoster, Epstein-Barr y citomegalovirus.
- Medicamentos
  - Antibióticos, antiepilépticos, antituberculosis, AINEs, estatinas, entre otros.
- Venenos
  - *Amanita phalloides*
- Hepatitis autoinmune
- Síndrome de Budd-Chiari
- Insuficiencia hepática aguda asociada al embarazo
  - Hígado graso del embarazo
- Enfermedad de Wilson
- Cáncer metastásico

#### Presentación clínica

El primer síntoma de FHA es por lo general la encefalopatía hepática, precedida por ictericia y síntomas no específicos tales como náuseas y malestar. Los pacientes frecuentemente tienen niveles altos de aminotransferasas, asociados al aumento del tiempo de protrombina y niveles de bilirrubina sérica que se incrementan rápidamente.

Con el desarrollo de edema cerebral, la encefalopatía hepática puede progresar rápidamente de un grado bajo a un grado alto en horas. Los pacientes pueden desarrollar rápidamente infecciones bacterianas (80% de los pacientes) o infecciones por hongos (30% de los pacientes) con choque séptico, falla renal (50%), acidosis e hipoglucemia.

## Manejo general

Es importante referir los pacientes con oportunidad a un centro de trasplante hepático, ya que los pacientes con una alteración leve del estado mental pueden deteriorarse rápidamente.

## Diagnóstico

Es necesaria la evaluación de los posibles factores hepatotóxicos, que en conjunto con la exploración clínica y los estudios de laboratorio (biometría hemática, pruebas de coagulación, pruebas de función hepática, perfil renal y electrolitos, gasometrías y cultivos) para confirmar el diagnóstico y la etiología, los estudios de imagen (ultrasonido Doppler, tomografía axial computarizada) y la biopsia hepática para estudios histológicos.

## Tratamiento

La FHA se presenta con falla multi-orgánica, es decir, es resultado del daño hepatocelular agudo y severo como de sus efectos fisiológicos sobre varios órganos, donde se ven involucrados problemas cardiovasculares, renales, neurológicos, nutricionales, disfunción inmunológica, sepsis y de coagulación. Cada una de estas condiciones fisiopatológicas se tratan específicamente.

Actualmente, el trasplante hepático ortotópico (THO), ya sea de donador fallecido o de donador vivo relacionado, es el único procedimiento que asegura un incremento significativo en la supervivencia en los pacientes que desarrollan FHA.

Los sistemas de reemplazo hepático a base de albúmina y adsorción (como el sistema MARS y Prometheus [detoxificadores]) están indicados como puente para el trasplante hepático, puesto que no mejoran la supervivencia de los pacientes.

## **Falla hepática crónica (FHC) o cirrosis hepática<sup>8,9</sup>**

Cualquier daño persistente en el parénquima hepático puede provocar una insuficiencia funcional del hígado. La falla hepática crónica (FHC) se caracteriza por la presencia de inflamación y necrosis persistente, y es la causa de fibrosis y regeneración nodular (cirrosis), la cual sobrepasa la capacidad de defensa y reparación del hígado.

### Definición

La FHC o cirrosis hepática, es una enfermedad asociada a falla hepática terminal que se caracteriza por un proceso difuso de fibrosis y la conversión de la arquitectura normal en una estructura nodular anormal y que puede presentarse como la etapa final de diversas enfermedades hepáticas de diferentes causas.

La FHC es una enfermedad progresiva e irreversible, que cursa con remisiones, reagudizaciones y descompensaciones que ponen en riesgo la vida del paciente.

Morfológicamente, la cirrosis se clasifica en: cirrosis micro nodular (menor a 3 mm), que se observa principalmente en la esteatohepatitis alcohólica; y la macro nodular (mayor a 3 mm), que se observa en otras patologías como por infecciones virales.

## Etiología

- Alcohol (etanol)
  - Esteatohepatitis alcohólica.
- Hepatitis virales
  - VHC, VHB.
- Colestasia crónica
- Hígado congestivo crónico
- FHC criptogénica
- Trastornos metabólicos
  - Hemocromatosis, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de Wilson, deficiencia de  $\alpha$  1-antitripsina, fibrosis quística.
- Trastornos biliares
  - Colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria.
- Medicamentos
  - Vitaminas, AINEs, antitiroideos, antibióticos, antitusivos.
- Trastornos vasculares
  - Trombosis de la vena porta, insuficiencia cardíaca lateral derecha, síndrome de Budd-Chiari, síndrome veno-oclusivo.
- Idiopática
  - Cirrosis criptogénica.

## Presentación clínica

Se caracteriza por la presencia de ictericia, síndrome colestásico, elevación de las transaminasas y de la FA, hepatomegalia, esplenomegalia, arañas vasculares, circulación colateral superficial, palma hepática y ascitis. Aproximadamente, 40% de los pacientes con insuficiencia hepática crónica son asintomáticos.

Además, se manifiestan aspectos inespecíficos como anorexia, pérdida de peso, debilidad, fatiga y osteoporosis.

## Diagnóstico

El diagnóstico incluye los hallazgos de laboratorio, que reflejen trombocitopenia, anemia, leucopenia, aumento del tiempo de protrombina, hiperbilirrubinemia, incremento de las aminotransferasas; se realiza ultrasonido abdominal y Doppler, tomografía axial computarizada y resonancia magnética. Se recomienda evaluar con endoscopia gastroesofágica a los pacientes con cirrosis hepática. La biopsia hepática se realiza en aquellos pacientes que no se documenta el diagnóstico con certeza por medio de los hallazgos clínicos y paraclínicos.

## Tratamiento

El manejo del paciente con FHC varía según la etapa de evolución en que se encuentre. Generalmente, corresponde a personas que pueden realizar actividades cotidianas en forma normal. La alimentación debe ser completa y variada cuidando evitar la desnutrición. Debe aportarse vitaminas liposolubles y calcio en colestasis crónica.

En pacientes alcohólicos puede ser necesario suministrar vitaminas del complejo B y ácido fólico. Aquellos pacientes con encefalopatía crónica deben restringir los aminoácidos-aromáticos. A todo paciente con FHC se contraindica y prohíbe el consumo de alcohol.

Se debe tener especial cuidado con la prescripción de benzodiazepinas y antiinflamatorios. A estas medidas se debe agregar el manejo y prevención de las complicaciones del FHC, como la prevención primaria y secundaria de la hemorragia digestiva al igual que la Peritonitis Bacteriana Espontánea.

El TH es una indicación en etapas avanzadas de la FHC, cuando se presenta alguna complicación severa con descompensación de la FHC y que supone un pronóstico malo, o cuando el deterioro de la calidad de vida es lo suficientemente importante. La indicación de trasplante hepático en los pacientes con FHC son priorizadas por el valor del MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*, por sus siglas en inglés), del cual se hablará más adelante.

### **1.5 Las Pruebas de Funcionamiento Hepático (PFH) como aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas<sup>10,11</sup>**

La enfermedad hepática se clasifica en dos categorías de acuerdo al daño:

- Necrosis celular  
Puede ser aguda o crónica y, en la clínica, es difícil diferenciarlas. Sin embargo, una marcada elevación de las aminotransferasas (valores > 10 veces los valores de referencia) es indicativo de necrosis celular aguda, mientras que elevaciones menos marcadas (< 7 veces los valores de referencia) indican necrosis celular crónica. Adicionalmente, la necrosis celular crónica se caracteriza por la disminución de los niveles de albúmina sérica.
- Colestasis  
Esta variedad de daño celular es resultado de un flujo biliar disminuido o ausente. La colestasis puede ser:
  - Colestasis extrahepática. En este caso tanto los niveles de bilirrubina sérica como de FA están aumentados; la bilirrubina por una falla en la excreción de la misma y la FA debido a un aumento en su síntesis hepática.
  - Colestasis intrahepática. En este caso la FA se incrementa por la inducción de la misma colestasis, pero la bilirrubina se mantiene dentro de los niveles normales.Cuando se acompaña con la elevación de LDH, puede ser indicativo de metástasis hepática.

El hígado lleva a cabo varias funciones bioquímicas, de síntesis y de excreción, por lo tanto, no hay una prueba que tenga la capacidad de detectar el estado de la función total del hígado. Para esto se utilizan un conjunto de pruebas: Las Pruebas de Funcionamiento Hepático (PFH). **Tabla 1.**

Las PFH se utilizan para detectar, diagnosticar específicamente, estimar la severidad y monitorear el curso de la enfermedad hepática. Para una correcta interpretación de las PFH es necesario acompañarlas de una historia clínica completa y de un examen físico apropiado, y muchas veces recurrir a pruebas imagenológicas e incluso la biopsia.

Las PFH se deben interpretar utilizando paneles con patrones característicos que permitan la identificación y aproximación del diagnóstico de las enfermedades hepáticas.

*The National Academy of Clinical Biochemistry* y la *American Association for the Study of Liver Diseases*, recomiendan un panel específico de exámenes para ser usado en la evaluación inicial de un paciente con una enfermedad hepática conocida o sospechada. El “Panel de Función Hepática” está compuesto por la medición de los siguientes analitos:

- Pruebas de laboratorio indicadoras de necrosis celular.

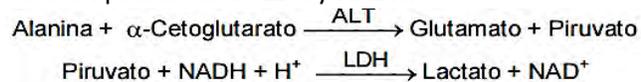
- *Transaminasas: ALT y AST.*

La ALT y la AST son los indicadores más comúnmente utilizados para evaluar la presencia de necrosis hepática. Se encuentran en altas concentraciones en las células hepáticas, donde catalizan la transferencia de grupos aminos para producir ácido pirúvico y oxaloacético, respectivamente, utilizando vitamina B6 como cofactor.

Cuando se presenta daño en la membrana del hepatocito, estas enzimas se liberan y llegan al plasma, aumentando su concentración en circulación sanguínea.

- Determinación en el laboratorio de ALT:

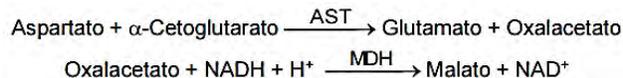
La ALT cataliza la transferencia reversible de un grupo amino de la alanina al  $\alpha$ -cetoglutarato con formación de glutamato y piruvato. El piruvato producido es reducido a lactato en presencia de LDH y NADH:



La concentración de NADH en el medio de reacción, determinada espectrofotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de ALT en la muestra.

- Determinación en el laboratorio de AST:

La AST cataliza la transferencia reversible de un grupo amino del aspartato al  $\alpha$ -cetoglutarato con formación de glutamato y oxalacetato. El oxalacetato producido es reducido a malato en presencia de malato deshidrogenasa (MDH) y NADH:



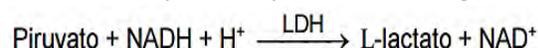
La concentración de NADH en el medio de reacción, determinada espectrofotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de AST en la muestra.

- *Lactato deshidrogenasa (LDH).*

La LDH es una enzima que se encuentra en el citoplasma de los hepatocitos y cataliza la oxidación reversible de ácido láctico a ácido pirúvico. También se encuentra en otros tejidos lo que resta especificidad a esta prueba, pero es útil en combinación con otras.

- Determinación en el laboratorio de LDH:

La LDH cataliza la reducción del piruvato por el NADH, según la siguiente reacción:



La concentración de NADH en el medio de reacción, determinada espectrofotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de LDH en la muestra.

▪ Pruebas de laboratorio indicadoras de colestasis.

○ *Fosfatasa alcalina (FA).*

La FA se encuentra en el hígado y varios tejidos. Cada uno de estos sitios contiene una isoenzima diferente. La FA del hígado se encuentra en la superficie canalicular y por tanto es un marcador de disfunción biliar, cuyos valores se pueden aumentar hasta 10 veces en las obstrucciones biliares, infecciones y presencia de litos.

- Determinación en el laboratorio de FA:

La FA cataliza la hidrólisis del p-nitrofenilfosfato a pH=10.4 liberando p-nitrofenol y fosfato:



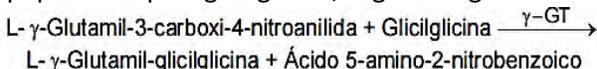
La formación del p-nitrofenol, determinado espectrofotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de FA en la muestra.

○ *γ-glutamyl transferasa (GGT ó γ-GT).*

La GGT regula el transporte de los aminoácidos a través de las membranas celulares al catalizar la transferencia de un grupo glutamil a los aminoácidos libres, y se encuentra casi exclusivamente en hígado. La medición de GGT concomitante con la FA es fundamental en la determinación de la enfermedad del tracto biliar, cuyos valores se elevan.

- Determinación en el laboratorio de GGT:

La GGT cataliza la transferencia de un grupo γ-glutamilo de la γ-glutamyl-p-nitroanilida al dipéptido aceptor glicilglicina, según la siguiente reacción:



La velocidad de formación del ácido 5-amino-2-nitrobenzoico, determinada espectrofotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de GGT en la muestra ensayada.

▪ Pruebas metabólicas.

○ *Bilirrubina.*

La bilirrubina es el principal metabolito del grupo hemo de la hemoglobina, mioglobina y los citocromos. Diariamente se producen de 250 a 350 g de bilirrubina, el 85% como producto de la destrucción de eritrocitos viejos. La mayoría de la bilirrubina es transportada unida a la albúmina (bilirrubina directa, BD) y sólo una pequeña fracción circula libre (bilirrubina indirecta, BI). La BD corresponde a menos de 20% de la bilirrubina total (BT).

El aumento de la BT junto con el aumento de la BD se presenta cuando hay necrosis celular y colestasis. En cambio, el aumento de la BT junto con la BI se asocia a hemólisis o síndrome de Gilbert.

- Determinación en el laboratorio de BD, BI y BT:

La bilirrubina se convierte en azobilirrubina mediante el ácido sulfanílico diazotado midiéndose espectrofotométricamente. De las dos fracciones presentes en suero, bilirrubina-glucurónido (BD) y bilirrubina libre (BI) ligada a la albúmina, solo la BD reacciona en medio acuoso. La BI necesita de la solubilización con dimetilsulfóxido para que reaccione.

En la determinación de la BI se determina también la BD, correspondiendo el resultado de ambas al cálculo de la BT.

El valor de la absorbancia es proporcional a la concentración de bilirrubina presente en la muestra ensayada.

- Pruebas que evalúan la síntesis proteica.

- *Albúmina.*

La albúmina es la principal proteína producida por el hígado; sin embargo, no sólo se altera cuando hay daño hepático, sino cuando hay pérdida de proteínas, estados catabólicos y desnutrición. Es la proteína transportadora de numerosas sustancias endógenas, como la bilirrubina y las hormonas tiroideas, y de sustancias exógenas, como los medicamentos.

Una disminución de la albúmina sérica se presenta cuando hay destrucción masiva del tejido hepático y es uno de los principales factores pronósticos de la cirrosis.

- Determinación de albúmina:

La albúmina se combina con el verde de bromocresol a pH ligeramente ácido, produciéndose un cambio de color del indicador, de amarillo verdoso a verde azulado el cual es proporcional a la concentración de albúmina presente en la muestra.

- *Tiempo de protrombina (TP).*

El TP es dependiente de la actividad de los factores de coagulación I, II, V, VI y X, todos ellos sintetizados en el hígado, por ello es la prueba con mayor utilidad para detectar anomalías en la coagulación asociadas con daño hepático.

El TP y la albúmina son pobres indicadores de daño hepático, pero son buenos indicadores de la severidad de la enfermedad, en particular el TP.

- Determinación de TP:

La Tromboplastina cálcica de alta sensibilidad se utiliza para la determinación del Tiempo de Protrombina, para la evaluación de la vía extrínseca de la coagulación y para el control de la terapia anticoagulante oral en plasma humano citratado.

El ensayo mide el tiempo transcurrido hasta la formación del coágulo después de la mezcla del plasma con Tromboplastina (un extracto de tejido rico en Factor Tisular, fosfolípidos y calcio). La coagulación se inicia por activación del factor VII con el Factor Tisular.

- Pruebas inmunológicas.

- *Inmunoglobulinas.*

El "Panel de Función Hepática" incluye la determinación de proteínas totales y albúmina, la cual permite calcular la concentración de inmunoglobulinas (Ig)

totales. Un aumento de las Ig totales indica una enfermedad hepática crónica o de una gammapatía.

- *Anticuerpos tisulares.*

Las enfermedades autoinmunes también pueden causar daño hepático. Por ejemplo, en la cirrosis biliar primaria, se usan los anticuerpos mitocondriales como prueba de diagnóstico; en la colangitis esclerosante primaria, se pueden encontrar positivos los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos, los anticuerpos anti-músculo liso y los anticuerpos antinucleares.

- **Marcadores virales.**

Algunos virus tienen la capacidad de causar daño hepático agudo o crónico. Los virus de la hepatitis A, B y C, y los arbovirus son hepatotóxicos, en tanto que los virus Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela-zoster, herpes simplex, VIH, adenovirus y ecovirus inducen una hepatitis que puede ir desde leve hasta agresiva.

- *Hepatitis A.*

La infección aguda por virus de la hepatitis A (VHA) se confirma con la detección de anticuerpos IgM anti-HAV, la cual aparece tempranamente en el curso de la infección y tiene alta sensibilidad y especificidad.

- *Hepatitis B.*

La infección aguda por virus de la hepatitis B (VHB) se confirma por la presencia del antígeno de superficie (HBsAg), el cual es el primer marcador en aparecer. Posteriormente, se pueden detectar los anticuerpos anti-core (anti-HBc), anticuerpos anti-antígeno e (anti-HBe) y anti-antígeno de superficie (anti-HBs).

- *Hepatitis C.*

La mayoría de las infecciones causadas por el virus de la hepatitis C (VHC) son asintomáticas, se presenta como una infección crónica que después de más de 20 años se convierte en cirrosis en 20% al 30% de los pacientes. Actualmente, se buscan anticuerpos totales anti-VHC donde se detectan la presencia de cuatro anticuerpos diferentes entre las semanas 7 a 9 después de la infección.

- **Marcadores genéticos**

Las enfermedades genéticas más importantes que causan enfermedad hepática son:

- *Hemocromatosis hereditaria.*

Es una enfermedad genética que se produce como consecuencia de mutaciones en los genes que controlan el metabolismo del hierro, produciendo acumulación progresiva de hierro que conduce a cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca.

- *Enfermedad de Wilson.*

Es una enfermedad genética que se produce como consecuencia de mutaciones en el gen ATP7B que controla el metabolismo del cobre, causando problemas hepáticos y neuropsiquiátricos. Los pacientes presentan niveles disminuidos de ceruloplasmina (< 20 mg/dL) y acumulación de cobre en la biopsia hepática.

○ *Deficiencia de  $\alpha$  1-antitripsina.*

La  $\alpha$  1-antitripsina es un inhibidor de proteasas sintetizado en el hígado. Su deficiencia hereditaria causa un desorden metabólico que predispone a las personas a padecer enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La principal presentación clínica es una ictericia persistente en el recién nacido. Se determina por una electroforesis de proteínas en suero y la enfermedad se confirma con el análisis fenotípico.

También es necesaria una historia clínica completa que incluya información sobre: consumo de alcohol, factores de riesgo para la hepatitis (e.g. promiscuidad sexual, uso de drogas intravenosas, tatuajes, perforaciones, transfusiones sanguíneas, hábitos de riesgo), consumo de medicamentos, vitaminas o remedios naturales, y los riesgos profesionales. Además, también debe tomarse en cuenta otras condiciones como la diabetes, la hiperlipidemia, el sobrepeso y antecedentes familiares de enfermedades hereditarias.

Necrosis celular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alanino aminotransferasa (ALT)</li> <li>• Aspartato aminotransferasa (AST)</li> <li>• Relación AST/ALT</li> <li>• Lactato deshidrogenasa (LDH)</li> </ul>
Colestasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosfatasa alcalina (FA)</li> <li>• Gamma-glutamilttransferasa (GGT)</li> </ul>
Metabolismo anónico orgánico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirrubina total (BT)</li> <li>• Bilirrubina directa (BD)</li> </ul>
Síntesis proteica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albúmina</li> <li>• Tiempo de protrombina (TP)</li> </ul>
Pruebas inmunológicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globulinas totales</li> <li>• ANA's</li> <li>• Anti-SMA's</li> <li>• Inmunoglobulinas</li> <li>• Anticuerpos antimitocondriales</li> <li>• Anticuerpos anticrosoma hepático-renal tipo 1 (LKM-1)</li> </ul>
Marcadores virales para hepatitis A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VHA total</li> <li>• VHA IgM</li> </ul>
Marcadores virales para hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBsAg</li> <li>• Anti-HBc total</li> <li>• Anti-HBc IgM</li> <li>• HBe Ag</li> <li>• Anti-HBe IgG</li> <li>• Anti-HBs IgG</li> </ul>
Marcadores virales para hepatitis C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-VHC</li> <li>• RIBA (ensayo inmunoblot recombinante)</li> <li>• PCR-RT</li> </ul>
Marcadores genéticos para hemocromatosis hereditaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saturación de transferrina</li> <li>• Ferritina</li> <li>• Índice de hierro hepático</li> <li>• Mutación C282Y/H16BD</li> </ul>
Marcadores genéticos para enfermedad de Wilson	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceruloplasmina sérica</li> <li>• Cobre urinario</li> </ul>
Marcadores genéticos para deficiencia de $\alpha$ 1-antitripsina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electroforesis de proteínas séricas</li> <li>• <math>\alpha</math> 1-antitripsina sérica</li> <li>• Análisis fenotípico</li> </ul>

**Tabla 1.** Pruebas de Función Hepática<sup>10</sup>.

## 1.6 Inmunología del trasplante<sup>12-14</sup>

### Generalidades

Desde sus comienzos en la primera mitad del siglo XX, el trasplante ha representado una opción, no siempre viable, en el manejo de ciertas afecciones y condiciones clínicas en las cuáles la única manera de recuperar una función perdida es el cambio físico de la unidad funcional anatomofisiológica.

Técnicamente, el trasplante es la implantación de células (e.g. células troncales hematopoyéticas), tejidos (e.g. piel, córnea) u órganos (e.g. riñón, hígado, corazón) de un individuo (donador) a otro (receptor). Los inmunólogos del trasplante han elaborado vocabulario especial para describir lo relacionado al trasplante. **Tabla 2.**

Tipo de trasplante	Denominación al injerto	Característica
Trasplante autógeno o autotrasplante	Autoinjerto	<i>De un individuo a sí mismo</i>
Trasplante singénico o singenotrasplante	Injerto singénico	<i>De un individuo a otro genéticamente iguales, como los gemelos univitelinos.</i>
Trasplante alogénico o alotrasplante	Aloinjerto	<i>De un individuo a otro de la misma especie genéticamente diferentes.</i>
Trasplante xenogénico o xenotrasplante	Xenoinjerto	<i>De un individuo a otro de diferente especie.</i>

**Tabla 2.** Tipos de trasplantes.

Se le llama injerto al órgano, tejido o célula que se trasplanta en el individuo receptor del trasplante. Si el injerto se coloca en su localización anatómica normal, al procedimiento se le llama trasplante ortotópico; si el injerto se coloca en un sitio diferente, al procedimiento se le llama trasplante heterotópico.

Un trasplante representa la entrada de antígenos no propios del individuo receptor en un contexto inmunológico distinto al de procedencia, lo que puede ocasionar la activación de la respuesta inmunológica, con la concomitante reacción inflamatoria y destrucción del injerto llamado rechazo.

De acuerdo con el tipo de trasplante y la presencia o no de rechazo, se pueden enunciar ciertas reglas básicas de la inmunología del trasplante:

- 1) El injerto trasplantado de un individuo a sí mismo nunca se rechaza.
- 2) El injerto trasplantado de un individuo a otro con una carga genética idéntica, de una misma especie, nunca se rechaza.
- 3) El injerto trasplantado de un individuo a otro con una carga genética distinta, de una misma o diferente especie, eventualmente se rechazará.

Haciendo énfasis en el punto 3 de las reglas básicas del trasplante encontramos que el alotrasplante y el xenotrasplante presentan rechazo del injerto. Sin embargo, el xenotrasplante es un procedimiento muy lejano debido al máximo grado de incompatibilidad genética que presumen dos individuos de diferentes especies, aun así, ha atraído un gran interés por parte de los inmunólogos del trasplante.

### **Inmunología del trasplante alogénico**

En los seres humanos, lo más común es el trasplante alogénico (alotrasplante), es decir, entre dos individuos con carga genética distinta. Aunque también se realiza, en menor frecuencia, el trasplante autogénico y el trasplante singénico, no tienen importancia inmunológica como ocurre en el alotrasplante, por aceptar los injertos de manera exitosa.

El trasplante de un individuo a otro con una composición genética distinta, conduce al rechazo del injerto debido a una respuesta inmunológica adaptativa.

El rechazo ha sido la principal barrera para el éxito de los trasplantes y causado por las respuestas inmunológicas a los antígenos presentes en el injerto, los cuáles son proteínas que varían de un individuo a otro dentro de una misma especie y por tanto son percibidos como extraños en el receptor.

Las moléculas que son reconocidas como extrañas en los aloinjertos se llaman aloantígenos, y los linfocitos y anticuerpos que reaccionan con los aloantígenos se llaman linfocitos alorreactivos y aloanticuerpos, respectivamente.

El reconocimiento de las células como propias o extrañas está determinado por genes polimórficos, llamados genes de histocompatibilidad; estos difieren entre distintos miembros de una misma especie.

Además de los sistemas sanguíneos ABO y Rh, existen dos grandes grupos de moléculas cuya variabilidad biológica es la responsable del rechazo de un injerto trasplantado: los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (*Major Histocompatibility Complex* [MHC]) y los denominados antígenos menores de histocompatibilidad (*minor Histocompatibility Antigens* [mHA]).

En los seres humanos, dentro del MHC, los genes del sistema del antígeno leucocitario humano (*Human Leucocyte Antigen*, [HLA]) se encuentran localizados en el cromosoma Chr 6p21.3 dentro de una región génica densamente ocupada (cerca de 200 genes) y son los que exhiben mayor polimorfismo y, por tanto, son responsables de las mayores diferencias inmunogenéticas entre los individuos de una población y a su vez entre poblaciones.

Cada uno de estos polimorfismos se conoce como alelo y se heredan en haplotipos. Un haplotipo es un segmento cromosómico que involucra a varios alelos que se hereda en bloque en un gran porcentaje de las ocasiones.

Estos bloques se conservan, por lo general, de generación en generación de manera bastante constante, hasta que en una meiosis determinada los alelos de un haplotipo pueden intercambiarse por los del cromosoma homólogo (la probabilidad de recombinación es 0.04).

Los productos de la expresión génica del sistema HLA son glicoproteínas de superficie cuya función consiste en presentar antígenos endógenos (Clase I, con las moléculas A, B, C, E, G, codificadas por los genes de su mismo nombre; en esta región también se localizan los pseudogenes *-H, -J, -K* y *-L*) o exógenos (Clase II, representada por los antígenos heterodímeros DM, DP, DQ, y DR, y codificada por los genes *DMA, DMB, DPA1, DPB1, DQA1, DQB1, DRA, DRB1 a DRB9*).

Ambas clases son reconocidas por los linfocitos T:

- Complejo HLA clase I/péptido. Reconocido por linfocitos T CD8+ circulantes
- Complejo HLA clase II/péptido. Reconocido por linfocitos T CD4+ en los ganglios linfáticos preferentemente.

Las moléculas alógenas del HLA de un injerto pueden presentarse para su reconocimiento por los linfocitos T del receptor de dos formas:

I. Presentación directa de aloantígenos del HLA (alorreconocimiento directo).

En la presentación directa, la célula presentadora del antígeno (CPA) del donador, que se localiza en el injerto, presenta una molécula intacta del HLA que es reconocida por los linfocitos T del receptor sin la necesidad de una CPA del receptor.

El alorreconocimiento directo es un ejemplo de una reacción cruzada inmunológica en la que el linfocito T seleccionado para estar restringido por el HLA propio es capaz de reconocer moléculas alógenas del HLA con una estructura parecida. De hecho, en un individuo normal, la frecuencia de linfocitos T capaces de reconocer una sola molécula alógena del HLA es hasta de 1 a 2% del total de linfocitos, es decir de 100 a 1000 veces mayor que la frecuencia de linfocitos T específicos frente a un péptido microbiano/HLA propio.

El alorreconocimiento directo genera linfocitos T CD4+ y CD8+ que reconocen antígenos del injerto y contribuyen al rechazo.

II. Presentación indirecta de aloantígenos del HLA (alorreconocimiento indirecto).

En la presentación indirecta, las moléculas de HLA del donador son capturadas y procesadas por las CPA del receptor que entran en el injerto, y los péptidos derivados se presentan asociados a moléculas de HLA propias del receptor a los linfocitos T del mismo.

Como las moléculas del HLA son las más polimórficas del genoma, cada molécula alógena de HLA puede dar lugar a múltiples péptidos extraños, cada uno reconocido por diferentes linfocitos T.

La presentación indirecta favorece el alorreconocimiento por parte de los linfocitos T CD4+, porque las CPA del receptor adquieren el antígeno a través de la vía vesicular endosómica (fagocitosis) y lo presentan, por tanto, las moléculas de HLA clase II. Aunque, también, hay evidencia de que algunos antígenos de las células del injerto fagocitadas parecen entrar en la vía de presentación por moléculas HLA clase I, y son reconocidos indirectamente por los linfocitos CD8+ (presentación cruzada).

La presentación indirecta del antígeno contribuye al rechazo tardío de los aloinjertos humanos. Por ejemplo, los linfocitos de T CD4+ de receptores de aloinjertos de hígado y corazón reconocen y son activados por péptidos de HLA del donador cuando los presentan las CPA del propio receptor.

La respuesta del linfocito T a un órgano trasplantado puede iniciarse en los ganglios linfáticos. Se cree que las CPA residentes (como las células dendríticas) en el injerto migran a los ganglios linfáticos cercanos y presentan, en su superficie, moléculas alógenas de HLA a los linfocitos T del receptor (vía directa del alorreconocimiento). Las CPA del receptor también pueden migrar al injerto, captar aloantígenos del injerto y transportarlos de nuevo a los ganglios linfáticos que drenan la zona, donde los presentan (Vía indirecta del alorreconocimiento).

Los linfocitos *naives*, que normalmente viajan a través del ganglio linfático, se encuentran con los aloantígenos y son inducidos a proliferar y diferenciarse en células efectoras. Este proceso recibe el nombre de *sensibilización a los aloantígenos*.

Muchos de los linfocitos T que responden a una molécula de HLA alógena, incluso en la primera exposición, son linfocitos T de memoria. Probablemente estas células de memoria se originan durante la exposición previa a otros antígenos extraños (e.g. microbianos) y reaccionen de forma cruzada con moléculas de HLA alógenas.

Los linfocitos T de memoria son mucho más reactivos que los linfocitos *naives*, y se cree que son más resistentes a la inmunosupresión. La presencia de un gran número de linfocitos T de memoria puede dar lugar al fracaso del trasplante.

Además del reconocimiento del aloantígeno, la coestimulación es importante para la activación de los linfocitos T alorreactivos. La explicación del por qué las APC del injerto expresan estas moléculas coestimuladoras sin que haya infección, es porque el proceso del trasplante del injerto esté asociado a una lesión isquémica y a la muerte de algunas células del injerto, durante el tiempo en que el injerto se extrae del donador y antes de la revascularización en el receptor (tiempo de isquemia del injerto).

En la experiencia clínica, el tiempo de isquemia de un órgano es un determinante de la frecuencia y la gravedad del rechazo agudo, y una razón de esto puede ser que la muerte isquémica de las células del injerto estimule la respuesta inmunológica contra el injerto.

Los linfocitos T CD4+ y CD8+ alorreactivos activados por los aloantígenos del injerto producen el rechazo por mecanismo diferentes:

- Los linfocitos T CD4+ cooperadores se diferencian en células efectoras productoras de citocinas que dañan los injertos a través de una respuesta inflamatoria mediada por citocinas, similar a una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado (HTR)
- Los linfocitos T CD8+ alorreactivos se diferencian en linfocitos T citotóxicos (CTL), que matan células nucleadas del injerto que expresan las moléculas alógenas de HLA clase I. Los CTL también secretan citocinas inflamatorias, que contribuyen a la lesión del injerto.
  - Los CTL CD8+ que se generan por el alorreconocimiento directo reconocen y matan las células en el injerto que expresan los aloantígenos.

- Los CTL CD8+ que se generan por el alorreconocimiento indirecto están restringidos por el HLA propio y son capaces de matar las células del injerto, porque estas células no expresan alelos propios de HLA que muestren péptidos alógenos. Por lo tanto, el principal mecanismo de rechazo es la inflamación causada por las citocinas producidas por los linfocitos T CD8+ o los linfocitos T CD4+ efectores.

Se cree que los CTL CD8+ inducidos por el reconocimiento directo de aloantígenos son los más importantes en el rechazo celular agudo del injerto, en donde la muerte celular es una característica destacada; mientras que los linfocitos T CD4+ efectores inducidos por el alorreconocimiento indirecto desempeñan una función mayor en el rechazo crónico.

La mayoría de los anticuerpos de afinidad alta se producen por la activación de linfocitos B alorreactivos dependientes de los linfocitos T cooperadores. Como se mencionó anteriormente, los antígenos más frecuentemente reconocidos por los aloanticuerpos en el rechazo del injerto son las moléculas de HLA (Clase I y II) del donador.

La activación de los linfocitos B alorreactivos ocurre por la presentación directa de aloantígenos. De modo que los linfocitos B *naive* reconocen moléculas extrañas de HLA, las interiorizan, las procesan y las presentan como péptidos a los linfocitos T cooperadores que fueron activados antes por los mismos péptidos (aloantígenos) presentados por las APC. Los anticuerpos anti-HLA contribuyen significativamente al rechazo del aloinjerto en un trasplante.

En el alotrasplante, los linfocitos T CD4+ y CD8+ alorreactivos y los aloanticuerpos se han mostrado como mediadores del rechazo del aloinjerto.

### **Clasificación del rechazo en injertos vascularizados**

Rechazo hiperagudo.

El rechazo hiperagudo se caracteriza por una oclusión trombótica de los vasos del injerto que comienza a los pocos minutos u horas después de que se anastomosan los vasos sanguíneos del receptor a los del injerto (revascularización) y está mediado por anticuerpos preexistentes en la circulación sanguínea del receptor que se unen a los antígenos endoteliales del injerto. **Fig. 5.**

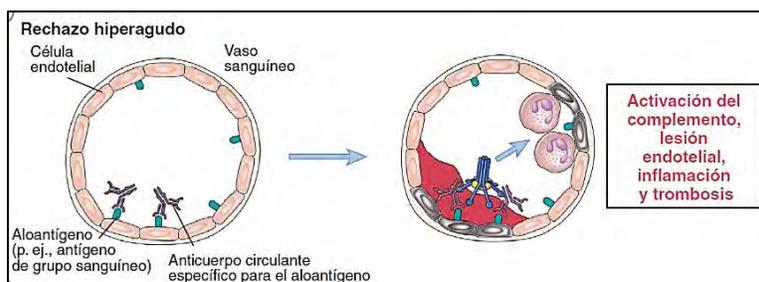
La unión de los anticuerpos al endotelio activa el complemento e inducen juntos varios cambios en el endotelio del injerto que promueven la trombosis intravascular. La activación del complemento produce lesión endotelial celular y promueve la expresión de proteínas de membrana basal subendotelial y secreción de factores que activan las plaquetas, favorecen su adhesión y provocan su agregación.

Existe desprendimiento de partículas lipídicas que promueven la coagulación. Esto contribuye a la trombosis y oclusión intravascular, produce una lesión isquémica irreversible en el injerto.

El rechazo hiperagudo está mediado por aloanticuerpos IgM preexistentes, presentes en títulos altos antes del trasplante. Los aloanticuerpos mejor conocidos son los dirigidos contra los antígenos del sistema sanguíneo ABO expresados en los eritrocitos y en las células endoteliales.

Actualmente, el rechazo hiperagudo por anticuerpos anti-ABO es sumamente raro, porque las parejas receptor/donador se seleccionan de modo que tengan el mismo tipo ABO o que sean compatibles. Por tanto, la presencia de rechazo hiperagudo está mediado principalmente por anticuerpos IgG contra moléculas HLA del donador o contra otros antígenos expresados en las células endoteliales vasculares del injerto.

Estos anticuerpos se generan por previa exposición a aloantígenos a través de transfusiones de componentes sanguíneos, un trasplante anterior, gestas, abortos o por infecciones previas. Si el título de estos anticuerpos es bajo el rechazo hiperagudo puede presentarse lentamente, a lo largo de varios días, y a veces se le denomina rechazo acelerado, porque el comienzo es más temprano que el rechazo agudo.



**Fig 5.** Mecanismo inmunológico del rechazo hiperagudo. Los anticuerpos preformados reaccionan con el endotelio vascular, activan el complemento y desencadenan una trombosis intravascular rápida con necrosis de la pared vascular<sup>12</sup>. Tomado de *Abbas Abul K.; et. al. Inmunología celular y molecular*.

Rechazo agudo.

El rechazo agudo se caracteriza por lesión del parénquima del injerto y de los vasos sanguíneos, y está mediado por linfocitos T y anticuerpos alorreactivos. **Fig. 6.**

Antes de la inmunosupresión moderna, el rechazo agudo se presentaba varios días o pocas semanas después del trasplante. En la práctica clínica actual, el rechazo agudo puede producirse mucho tiempo después, incluso años después del trasplante, si la inmunosupresión se reduce.

El periodo retardado del comienzo del rechazo agudo se debe a que se requiere de mayor tiempo para la generación de linfocitos T alorreactivos efectores y anticuerpos a partir de linfocitos T de memoria en respuesta al injerto.

El rechazo agudo se divide en celular, mediado por linfocitos T, y humoral, mediado por anticuerpos. Pero, ambos suelen coexistir en el rechazo agudo al injerto.

- Rechazo agudo celular  
El principal mecanismo de rechazo celular agudo es la muerte de las células del injerto por los CTL. Histológicamente, este tipo de rechazo se caracteriza por infiltrados de linfocitos (muy ricos en CTL CD8+), que invaden y destruyen los componentes del injerto. Además, los CTL activados y los linfocitos T CD4+ cooperadores liberan citocinas que producen una respuesta inflamatoria que daña al injerto. En los injertos vascularizados, como los renales y hepáticos, las células endoteliales son los principales blancos del rechazo agudo.

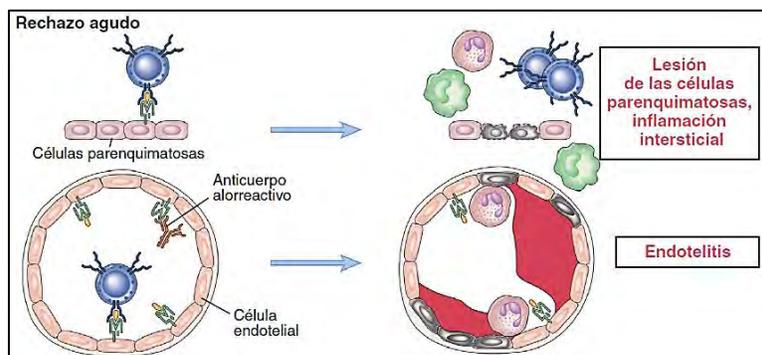
- Rechazo agudo humoral o mediado por anticuerpos

El principal mecanismo del rechazo agudo humoral es la reacción de los aloanticuerpos contra los aloantígenos, sobre todo de moléculas HLA situadas en las células endoteliales vasculares, que provoca una lesión endotelial y trombosis intravascular que da lugar a la destrucción del injerto.

La unión de los aloanticuerpos a la superficie de las células endoteliales desencadena la activación local del complemento que conlleva a la lisis celular, al reclutamiento y la activación de los neutrófilos y la formación de trombos.

Histológicamente, se caracteriza por la necrosis transparietal de las paredes vasculares con inflamación aguda, que es diferente de la oclusión trombótica sin necrosis de la pared vascular que se observa en el rechazo hiperagudo.

La identificación inmunohistoquímica del fragmento del complemento C4d en los capilares de los injertos renales se usa en la clínica como un indicador de la activación de la vía clásica del complemento y rechazo humoral.



**Fig 6.** Mecanismo inmunológico del rechazo agudo. Los linfocitos T CD8+ reaccionan con aloantígenos de las células endoteliales y parenquimatosas, a las que lesionan. Los anticuerpos alorreactivos formados tras la implantación del injerto también pueden contribuir a la lesión vascular<sup>12</sup>. Tomado de *Abbas Abul K.; et. al. Inmunología celular y molecular.*

#### Rechazo crónico.

En el rechazo crónico, la lesión dominante en los injertos vascularizados es la oclusión arterial como resultado de la proliferación de las células musculares lisas de la íntima, y los injertos fracasan finalmente, sobre todo, debido a la lesión isquémica resultante. **Fig. 7.**

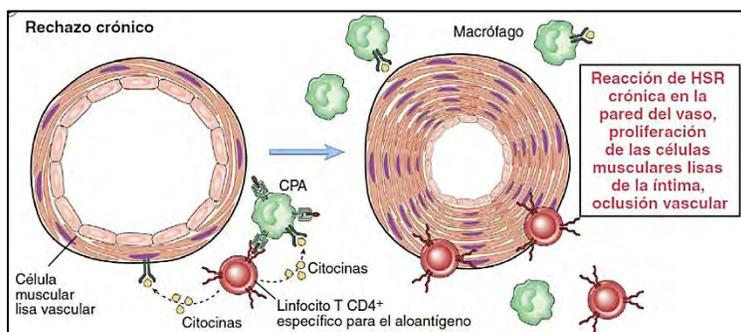
El rechazo crónico aparece de forma insidiosa durante meses o años y puede estar o no precedido de episodios de rechazo agudo. Este tipo de rechazo se asocia a diferentes cambios anatomopatológicos dependiendo el órgano trasplantado; por ejemplo, los trasplantes hepáticos muestran conductos biliares fibróticos y no funcionales (síndrome del conducto biliar evanescente), y en el caso de los trasplantes renales y de corazón, se presenta oclusión vascular y una fibrosis intersticial.

La lesión arterial, llamada vasculopatía del injerto, puede aparecer en cualquier trasplante de un órgano vascularizado entre los 6 meses y el año después del trasplante. El mecanismo probable para las lesiones vasculares oclusivas es la activación de los linfocitos T alorreactivos y la liberación de citocinas que estimulan la proliferación de las células vasculares endoteliales y de las células

musculares lisas; también, la reparación con fibrosis tras brotes repetidos de rechazo mediado por anticuerpos o células, y las consecuencias de la isquemia perioperatoria, los efectos tóxicos de los fármacos inmunosupresores e incluso las infecciones víricas crónicas.

A medida que progresa la vasculopatía del injerto, el flujo sanguíneo del parénquima del injerto se ve reducido y el parénquima se ve sustituido lentamente por tejido fibroso no funcional. Este proceso lleva a insuficiencia cardíaca o arritmias en trasplante cardíaco, pérdida de la función de los glomérulos y fracaso renal isquémico en el trasplante renal, y pérdida de función de los conductos biliares hepáticos en trasplante hepático.

Actualmente, la principal causa del fracaso del trasplante de órganos vascularizados es el rechazo crónico. Desde 1990, la supervivencia del injerto al cabo de un año ha sido superior al 90%, pero la supervivencia a 10 años ha continuado alrededor del 60% a pesar de los avances en la inmunosupresión.



**Fig. 7.** Mecanismo inmunológico del rechazo crónico con arteriosclerosis del injerto. La lesión de la pared vascular induce la proliferación de las células musculares lisas de la íntima con oclusión de la luz. Esta lesión puede deberse a una reacción de hipersensibilidad retardada (HSR) frente a aloantígenos de la pared vascular<sup>12</sup>. Tomado de Abbas Abul K.; et. al. *Inmunología celular y molecular*.

### 1.7 Terapia de inmunosupresión en el trasplante hepático<sup>15,16</sup>

El objetivo fundamental de la terapia de inmunosupresión en el trasplante de órganos es conseguir la supresión de la respuesta inmunológica frente al aloinjerto cuando el sistema inmunológico lo reconoce como extraño al propio organismo. La clasificación de los fármacos inmunosupresores comercializados se muestra en el **Fig. 8**.

La administración de los inmunosupresores provoca 3 consecuencias:

- La supresión de los mecanismos del rechazo (efecto inmunosupresor).
- Las consecuencias no deseadas de la inmunosupresión, como la aparición de infecciones y tumores *de novo* (efectos secundarios).
- La toxicidad no inmunosupresora en diferentes órganos (efecto tóxico).

Categoría	Grupo	Fármaco	Nombre comercial
<b>Glucocorticoides</b> Glucocorticoides		Prednisona 6-metil prednisolona Dezacor, Zamene®	Prednisona® Urbasón®, Solumoderín®
<b>Moléculas pequeñas</b> Unión a inmunofilinas	Deflazacort		
	Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus	Sandimmun neoral® Prograf® Rapamune®
	Inhibidor de mTOR	Everolimus	Certicán®
Inhibidores de la síntesis de nucleótidos	De la síntesis de purinas	Mofetil micofenolato	Cell-Cept®
	De la síntesis de pirimidinas	MMF con cubierta Leflunomida FK778	Myfortic®
Antimetabolitos		Azatioprina	Imurel®
Antagonistas de los receptores de esfingosina 1 fosfatasa		FTY720	
<b>Proteínas</b> Reductores de anticuerpos (antilinfocitos T o B)	Anticuerpos policlonales Anticuerpos monoclonales	Globulina antitímocito Anti-CD3 murino Anti-CD52 humanizado Anti-CD20	ATGAM® OKT-3® Alemtuzumab Rituximab
No reductores de anticuerpos y proteínas de fusión	Anticuerpos monoclonales	Anti-CD25 humanizado Anti-CD25 quimérico	Daclizumab o Zenapax® Basiliximab o Simlect®
Globulina inmunitaria intravenosa	Proteínas de fusión		CTLA-a Ig (LEA29Y)

**Fig. 8.** Clasificación de los inmunosupresores comercializados y en fase de investigación, según la composición y el modo de acción<sup>15</sup>.

### Esteroides/Glucocorticoides

Son fármacos que inhiben la producción por parte del linfocito T de las citocinas necesarias para el desencadenamiento de la respuesta inmunitaria, como son IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, interferón gamma y factor de necrosis tumoral. Además, redirige a los linfocitos T desde el árbol vascular hacia el tejido linfoide.

Se administran habitualmente durante los primeros meses postrasplante, comenzando en el período perioperatorio con dosis elevadas, que se van reduciendo progresivamente. Favorecen la replicación de virus VHB y VHC, y el crecimiento de tumores.

Su suspensión temprana no se asocia significativamente con una mayor posibilidad de rechazo agudo pero sí con una reducción de sus conocidos efectos secundarios: hipertensión, hiperglucemia, retraso en la curación de las heridas, osteoporosis, glaucoma, entre otros.

Actualmente, son los fármacos de elección en el tratamiento del rechazo agudo celular. No se conoce el riesgo-beneficio de su suspensión temprana, pero indudablemente mejorará buena parte de sus efectos secundarios.

- **Prednisona**  
Su actividad inmunosupresora es el resultado de la alteración de la función de los macrófagos y linfocitos sobre: su capacidad quimiotáctica, en el procesamiento y la presentación del antígeno, en la síntesis y liberación de IL-1 y otras citocinas que activan linfocitos, en la capacidad del linfocito T activado por IL-2, y tiene poco efecto en la producción de anticuerpos.  
La tendencia actual es la reducción de la dosis hasta llegar incluso a la suspensión. Se usa Prednisona o también metilprednisona.

## Antiproliferativos (fármacos que interfieren en la división celular)

### *Antimetabolitos*

- Azatioprina  
Tras su absorción oral, se metaboliza en el hígado a 6-mercaptopurina, un análogo de las purinas que actúa como antimetabolito para bloquear la expansión clonal de los linfocitos T y B activados por los aloantígenos.  
Su dosis es de 1-2 mg/kg/día. Sus efectos secundarios son: toxicidad medular, hepatotoxicidad, alopecia, pancreatitis, neumonitis y reacciones de hipersensibilidad.

### *Inhibidores de la síntesis de nucleótidos*

- Micofenolato de mofetilo (MMF)  
El MMF es el profármaco del ácido micofenólico (MPA), que bloquea la síntesis *de novo* de las purinas al inhibir selectivamente a la inositol monofosfato deshidrogenasa (IMPHD). Con ello, bloquea la proliferación de los linfocitos T y B, las células musculares lisas y los fibroblastos. Los linfocitos son las células más afectadas por no tener, al contrario que otros tipos celulares, vías alternativas para la síntesis de purinas.  
Sus efectos secundarios son principalmente gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), toxicidad medular (leucopenia, anemia y trombocitopenia) y mayor incidencia de infecciones por citomegalovirus (CMV).

### *Inhibidores de la calcineurina*

- Ciclosporina  
Procede del hongo *Tolypocladium inflatum gams* y actúa uniéndose a su receptor citoplasmático (ciclofilina). Este complejo actúa como anticalcineurínico (inhibe la activación de la calcineurina), con lo que se bloquea la síntesis de IL-2, y por tanto no se activan los linfocitos T, los linfocitos B ni los macrófagos.  
Los efectos secundarios de la ciclosporina son renales (insuficiencia renal aguda y crónica), cardiovasculares (hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica), neurológicos (cefaleas, confusión, convulsiones), gastrointestinales (diarrea, náuseas), metabólicos (hiperlipidemia, diabetes mellitus), hepáticos (colestasis).
- Tacrolimus  
Comercializado a principios de los años noventa, se obtiene del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Actúa también bloqueando la calcineurina pero, a diferencia de la ciclosporina, lo hace uniéndose a un receptor intracelular específico: FKBP12. Su metabolismo es hepático y sus metabolitos tienen cierta capacidad inmunosupresora.  
La potencia inmunosupresora de tacrolimus es 100 veces mayor que la de la ciclosporina, es más hidrosoluble y menos dependiente de las sales biliares para su absorción, además su biodisponibilidad es mayor.  
Los efectos secundarios son similares a los de la ciclosporina, con menor incidencia en hiperlipidemia e hipertensión arterial.

### *Inhibidores de mTOR*

Forman un complejo con el mismo receptor intracelular del tacrolimus (FKBP12) que inhibe al receptor de rapamicina de los mamíferos (mTOR, *mammalian Target of Rapamycin*). Bloquean distalmente al receptor de IL-2, evitando la progresión del linfocitos T hacia la fase S del ciclo celular. Tienen efectos inmunosupresores, antifúngicos y antiproliferativos.

- Sirolimus  
El sirolimus no produce nefrotoxicidad ni neurotoxicidad, por lo que su indicación fundamental es como sustituto del anticalcineurínico en monoterapia cuando aparecen estos efectos secundarios.  
Sus efectos secundarios, dependientes de la dosis, son leucopenia, trombocitopenia e hiperlipidemia.  
El sirolimus tiene propiedades antifibróticas y antiproliferativas para las fibras musculares de la pared vascular, y se ha implicado en el retardo de la curación de las heridas quirúrgicas después del trasplante y menor fibrosis del injerto. También se le han atribuido propiedades antineoplásicas que recomiendan su empleo en los pacientes trasplantados por procesos tumorales.
- Everolimus  
Everolimus es un fármaco con un perfil similar y una vida media más corta. Sus indicaciones son similares al sirolimus y su farmacocinética se afecta menos que el sirolimus cuando se administra con ciclosporina.

### Fármacos de inducción

#### *Antilinfocitos*

- Timoglobulina (Globulina antitimocito/ATG)  
Es una preparación obtenida a partir de los anticuerpos formados por animales (caballos o conejos) cuando se les inoculan linfocitos T y timocitos humanos. Este antisuero animal se purifica y se extrae la fracción con gammaglobulina antitimocitos, que reacciona frente a múltiples marcadores de la superficie de los linfocitos T (CD2, CD3, CD4, CD8, CD28, receptores del linfocitos T, CD20, CD40).  
Su mecanismo de acción consiste en apoptosis celular, la citólisis mediada por anticuerpos y la internalización de los receptores de la superficie celular.
- Inhibidores de IL-2 (anti-CD25)  
Son anticuerpos que se unen a los receptores de la IL-2 (CD25). Con ello, bloquean su estimulación por la IL-2, aboliendo la activación linfocitaria y la expansión clonal de los linfocitos activados provocando un estado de anergia.  
Para evitar que el paciente desarrolle anticuerpos frente a estos anticuerpos de origen murino, se han desarrollado formulaciones sintéticas mixtas, en las que el anticuerpo tiene una fracción Fc humana (la que recluta la respuesta inmunitaria) y una fracción variable Fab murina (la específica de la respuesta) que puede ser el 30% de la estructura de la inmunoglobulina (anticuerpos quiméricos) o de sólo el 10% del total (anticuerpos humanizados).

- Basiliximab  
Es un anticuerpo quimérico de origen murino.
- Rituximab  
Es otro anticuerpo monoclonal sintético anti-CD20 empleado también en leucemias y linfomas por su efecto linfopenizante.

## **1.8 Pruebas de histocompatibilidad para el trasplante de órganos y tejidos<sup>17,40,43,50</sup>**

### **Breve historia de la inmunología en los trasplantes**

En 1940, Peter Medawer estableció las bases inmunológicas del rechazo y la tolerancia tisular trabajando con implantes de piel en zonas con quemaduras cutáneas. Otros investigadores demostraron que los linfocitos eran capaces de atacar el injerto trasplantado, aún con la ausencia de anticuerpos.

Jean Dausset, en 1952, describió el complejo de genes de histocompatibilidad en los humanos (HLA, Antígeno Leucocitario Humano), permitiendo avanzar en el campo de los trasplantes. Posteriormente, permitió adentrarse en la investigación genética de las poblaciones y, particularmente, en el conocimiento del mecanismo molecular del reconocimiento de lo propio y lo extraño.

En 1954, Joseph Murray *et. al.* realizó el primer trasplante renal con éxito al trasplantar un riñón entre gemelos univitelinos. Esto documentó que el sistema inmunitario era un factor importante en los trasplantes de órganos y tejidos.

En 1967, Thomas Starzl realizó el primer trasplante hepático exitoso en humanos y tuvo una sobrevida de un año en un niño trasplantado por hepatocarcinoma.

### **Pruebas de histocompatibilidad para el trasplante en humanos**

Antes de realizar un trasplante se debe valorar la compatibilidad antigénica entre el receptor y el donador para optimizar la supervivencia del injerto y minimizar las posibles reacciones inmunológicas. Estas pruebas son:

- Determinación del grupo sanguíneo ABO.
- Tipificación de los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA), Clase I y Clase II.
- Prueba Cruzada Linfocitaria (PC).
- Determinación de Anticuerpos anti-HLA Donador-Específico (ADE) y %PRA S.A.

#### *Determinación del grupo sanguíneo en el sistema ABO*

Los antígenos del sistema sanguíneo ABO son antígenos de gran importancia en los trasplantes de órganos y tejidos, debido a que los seres humanos presentamos de forma natural anticuerpos contra estos antígenos. Su importancia radica en que, estos antígenos, están presentes en los endotelios vasculares de diversos órganos.

Si se realiza un trasplante con incompatibilidad por grupo sanguíneo ABO, los anticuerpos naturales (isoaglutininas) presentes en el receptor producen una lesión tisular en el órgano trasplantado, y esto conduce al rechazo.

En los programas de trasplante renal y de corazón se siguen las reglas que regulan las transfusiones sanguíneas. Actualmente, hay evidencia de órganos sólidos trasplantados de manera exitosa con diferencias de grupo sanguíneo, como donadores del tipo A2 o A2B que donan a receptores del tipo B u O.

Este procedimiento se realiza con previa remoción de anticuerpos anti-AB mediante plasmaféresis o inmuoabsorción, más el uso de fármacos inmunosupresores de inducción. De esta manera, se permite que, pacientes con tiempos prolongados en listas de espera se vean beneficiados. También, los donadores vivos con HLA idéntico, pero con grupo sanguíneo incompatible con el receptor no serán descartados inmediatamente.

En trasplante hepático, se prefiere que tanto el receptor como su donador sean del mismo grupo sanguíneo ABO, aunque también se puede realizar siguiendo las reglas de compatibilidad de la transfusión sanguínea en el sistema ABO. **Tabla 3.**

Grupo sanguíneo	Puede donar a:	Puede ser receptor de:
O	O, A, B, AB	O
A	A, AB	A, O
B	B, AB	B, O
AB	AB	AB, A, B, O

**Tabla 3.** Reglas compatibilidad por grupo sanguíneo en el sistema ABO.

#### *Tipificación de los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA)*

En los seres humanos, los antígenos del MHC, son conocidos como Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA, *Human Leukocyte Antigens*). Estos antígenos son expresados por las células y marcan la diferencia entre lo propio y lo extraño, e inducen en el receptor de un trasplante una respuesta inmunológica, que dependiendo de la intensidad, determina el tipo de rechazo.

Los antígenos HLA normalmente son heredados como un bloque (haplotipo) de manera mendeliana y codominante, constituyendo el fenotipo HLA de cada individuo.

Los antígenos HLA se agrupan en tres clases:

- Clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Son expresados en la mayoría de las células nucleadas y plaquetas. Constituyen los blancos mayores para las reacciones inmunológicas contra tejidos y órganos trasplantados.
- Clase II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP). Se encuentran expresados solamente en las células propias del sistema inmunológico como los macrófagos, linfocitos T y B, células dendríticas. Estos antígenos están más relacionados con la inmunoregulación.
- Clase III. Son un grupo de genes que controlan a un grupo heterogéneo de proteínas como las activadoras del complemento (e.g. C2, C3,) y moléculas relacionadas con la inflamación (e.g. TNF- $\alpha$ ) que no intervienen en la respuesta inmunológica en los trasplantes.

Como ya se mencionó anteriormente, la función de los antígenos HLA propios es presentar antígenos extraños al linfocito T e iniciar la respuesta inmunológica, en este caso, del injerto trasplantado.

En el desarrollo de la respuesta inmunológica, las poblaciones de linfocitos T son específicas tanto para el antígeno como para las diferentes clases de HLA. El tipo de reconocimiento forma la base para la agrupación de los linfocitos T en dos grandes subpoblaciones:

- CD8+ citotóxicos. Reconocen antígenos en asociación con HLA de Clase I.
- CD4+. Reconocen antígenos en asociación de HLA Clase II.

El sistema HLA es relevante en la respuesta inmunológica del trasplante porque los antígenos extraños (también fragmentos de HLA distintos) son reconocidos por los linfocitos T sólo cuando son presentados en asociación con las moléculas de HLA propias.

Los antígenos HLA de Clase II están relacionados con el reconocimiento inicial y los HLA de Clase I, en el donador, son los blancos primarios de la respuesta celular.

Al realizar un trasplante se introducen, en el receptor, células del donador con antígenos HLA distintos de él mismo.

Las CPA del órgano donado, muy probablemente células dendríticas, presentan sus HLA de Clase II junto con los péptidos antigénicos correspondientes y éstas son reconocidas como extrañas por los linfocitos T CD4+ del receptor que se encuentran circulando por el organismo.

Hay evidencia de que las propias CPA del receptor pueden procesar antígenos del donador y presentarlos con sus propias moléculas HLA de Clase II e incluso de que los linfocitos T pueden reconocer directamente los HLA Clase I y Clase II extraños.

#### Técnicas de tipificación de HLA Clase I y Clase II

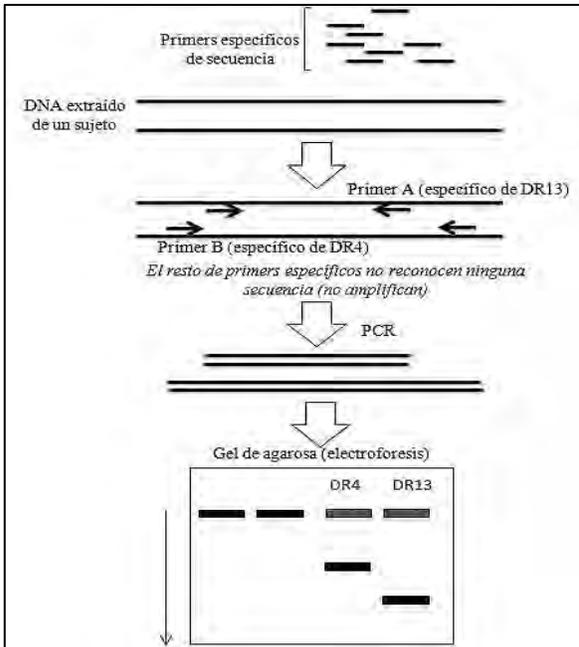
- Prueba de microlinfototoxicidad dependiente de Complemento.

Es una técnica serológica que fue desarrollada en 1964 por Paul Terasaki, en la cual los linfocitos T y B viables del individuo en estudio son expuestos en un panel de antisueros debidamente caracterizados contra los distintos tipos de HLA. Posteriormente, se agrega suero de conejo como fuente de complemento que es capaz de provocar daño de la membrana celular de los linfocitos que han reaccionado con los antisueros y se identifican con microscopía.

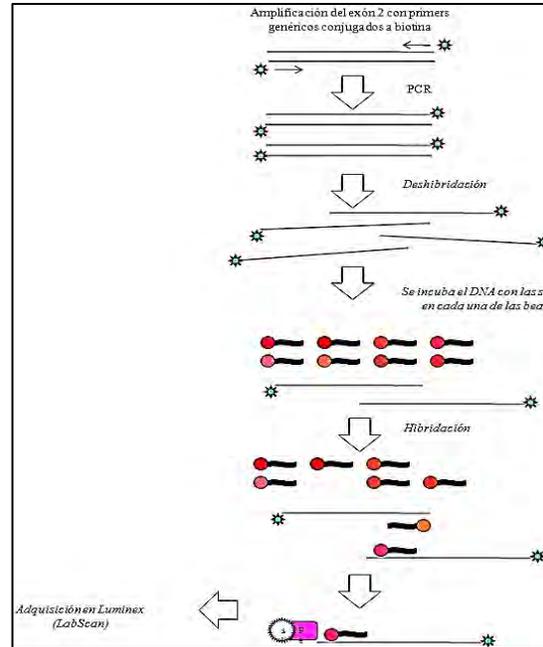
Los resultados se reportan en magnitud de reacción dependiendo del porcentaje de lisis celular y la asignación de la tipificación se basa en la especificidad de los antisueros que producen reacciones positivas.

Esta técnica sirvió por más de 30 años en los laboratorios de histocompatibilidad y logró estandarizarse en todo el mundo. Actualmente, debido al alto polimorfismo que exhibe el HLA con numerosas variantes alélicas, se prefiere realizar la tipificación basada a nivel del DNA, la cual permite mejorar la asignación fenotípica del HLA de los pacientes en estudio (se elimina con esto los errores de 20% en la asignación por serología), que se traduce en mejores resultados clínicos.

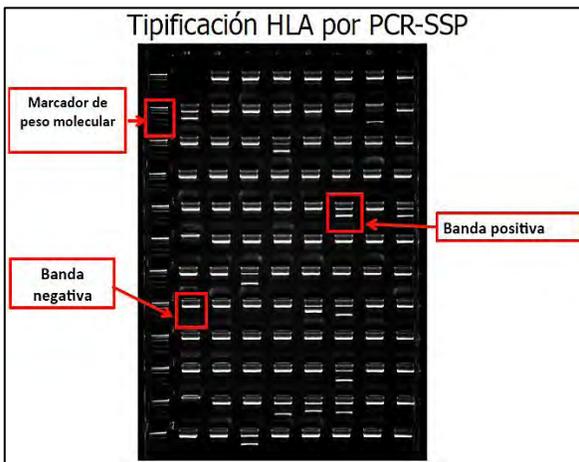
- Métodos moleculares para la tipificación de HLA.  
Existen varias técnicas para la tipificación de HLA (SSP, SSO, SBT, RSCA) y su uso dependerá del grado de resolución (baja, media o alta) que cada programa de trasplante requiera, así como también de los recursos y la experiencia. La secuenciación de DNA es la técnica estándar de oro en la tipificación de HLA y su utilidad es limitada debido a su alto costo. En el INCMNSZ se realiza la tipificación de HLA mediante la técnica de PCR-SSP, para trasplante renal y hepático, y PCR-SSO para trasplante de células hematopoyéticas.
  - PCR-SSP (*Sequence Specific Primer-Polymerase Chain Reaction*) por electroferesis.  
Este método, consiste en amplificar los genes para los cuales están disponibles los *primers* que tienen especificidad para las secuencias características de cada uno de los alelos del locus HLA en estudio.  
Los productos amplificados se analizan por medio de electroforesis en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio que es excitado bajo luz UV. Posteriormente, se analiza el patrón de bandas positivas obtenido en la electroforesis para la asignación de los alelos HLA de la muestra en estudio. **Fig. 11.**  
Esta técnica permite la amplificación de DNA de doble hebra incluso cuando la información de secuencia está disponible en un solo extremo.  
La especificidad de los alelos HLA, amplificados por PCR-SSP, se determina por los *primers*. Cada par de *primers* utilizados amplifica uno o varios alelos. El número total de *primers* utilizados en la prueba amplifican todos los alelos conocidos para cada locus a determinar. **Fig.9.**  
La técnica requiere de varios controles. Cada pozo, de la placa de PCR, contiene un par de *primers* control que reacciona con una secuencia de DNA diferente a las regiones polimórficas HLA y sirven como control positivo interno en todo el proceso de amplificación. Un segundo control, llamado “pozo abierto” (control negativo), es un pozo que contiene todos los reactivos excepto el DNA y, de resultar positiva la amplificación, indica contaminación.  
En el INCMNSZ, se usa este método para la tipificación de HLA de las parejas Receptor/Donador para trasplante hepático, con una resolución baja-mediana suficiente para este tipo de trasplante, y que se adapta en términos de tiempo y recursos.
  - PCR-SSO (*Sequence-Specific Oligonucleotide*) mediante tecnología Luminex®.  
En el INCMNSZ se utiliza la tecnología Luminex® para realizar la tipificación de HLA por PCR-SSO, la cual es una nueva tecnología basada en la Citometría de Flujo (CF) que permite analizar numerosas reacciones en un único tubo o pozo.  
El PCR-SSO es un método que se basa en frecuencias alélicas obtenidas de estudios estadísticos y las sondas (oligonucleótidos con perlas que identifica perfectamente el equipo Luminex®) que hayan hibridado (identificación, reconocimiento y unión de las sondas con el DNA amplificado mediante PCR) durante el procedimiento.  
Los productos de hibridación obtenidos por PCR-SSO se rastrean mediante sistemas de detección basados en fluorescencia (FITC, PE) con el equipo Luminex®. **Fig. 10.**



**Fig 9.** Técnica de PCR-SSP.<sup>40</sup>



**Fig 10.** Técnica de PCR-SSO.<sup>40</sup>



**Fig. 11.** Fotografía del gel de electroforesis en la tipificación de HLA por PCR-SSP.

### Prueba Cruzada Linfocitaria (PC) o Cross-Match

La Prueba Cruzada Linfocitaria (PC) sirve para detectar aloanticuerpos anti-HLA preformados, presentes en el suero del receptor, en contra de los linfocitos T-B del donador con el objetivo de evitar un rechazo hiperagudo o pérdida temprana del injerto trasplantado.

El resultado de una Prueba Cruzada positiva (PC Positiva) contraindica la realización del trasplante. Por lo tanto, la Prueba Cruzada es uno de los procedimientos más importantes, necesarios y decisivos en el trasplante de órganos, sobre todo en el renal. **Imagen 1.**

En el trasplante hepático, la Prueba Cruzada se realiza con muestras del receptor y del donador pretrasplante, es decir con muestras tomadas antes de realizar el trasplante. Sin embargo, la

cirugía se realiza sin tener el resultado ni de ésta, ni de ninguna otra prueba, salvo, la compatibilidad por grupo sanguíneo.

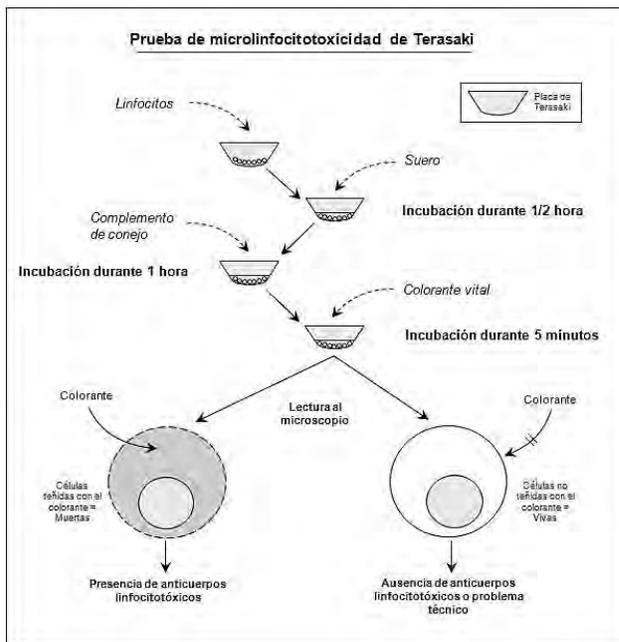
Esto se realiza así porque los trasplantes hepáticos que se llevan a cabo en el INCMNSZ son de donadores cadavéricos para receptores que se encuentran en lista de espera. Los donadores cadavéricos son pacientes que previamente fueron diagnosticados con muerte encefálica y con el consentimiento explícito de donación por parte de sus familiares apegados a un marco legal vigente.

En el INCMNSZ se realiza la Prueba Cruzada Linfocitaria por microlinfocitotoxicidad dependiente de Complemento (PC-CDC), descrita previamente, donde los linfocitos del potencial donador sirven como blanco para posibles aloanticuerpos presentes en el suero del receptor. **Fig. 12.**

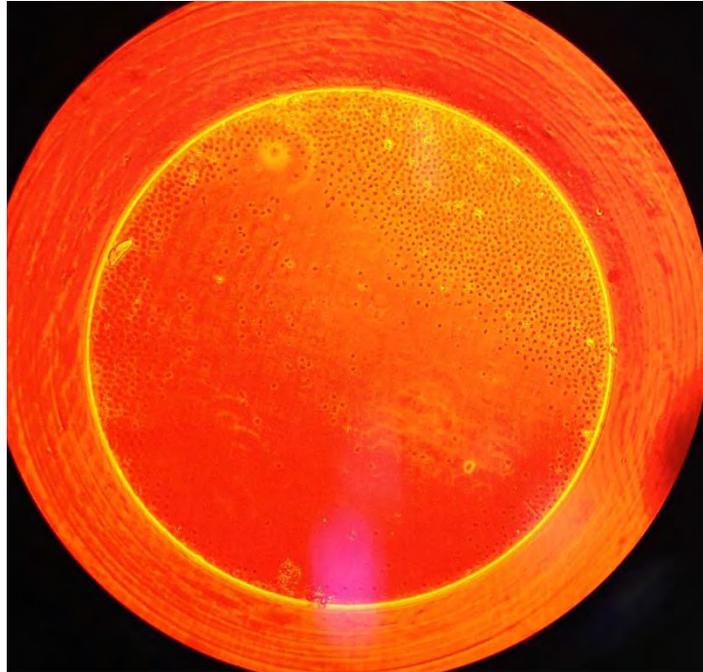
En los casos en que la PC-CDC es positiva, es importante descartar la presencia de autoanticuerpos no-HLA, los cuáles son irrelevantes para realizar el trasplante y se traducen como resultados falsos positivos. Estos anticuerpos son del tipo IgM y reaccionan a temperatura ambiente y tienen la capacidad de fijar Complemento.

La manera más efectiva para confirmar un resultado positivo es tratar el suero con un agente reductor como el ditiotreitól (DTT). Los anticuerpos IgM son inactivados por acción del DTT. Si después del tratamiento con DTT persiste un resultado positivo, indica que el resultado se debe a la presencia de anticuerpos del tipo IgG anti- HLA y, por lo tanto, contraindica el trasplante.

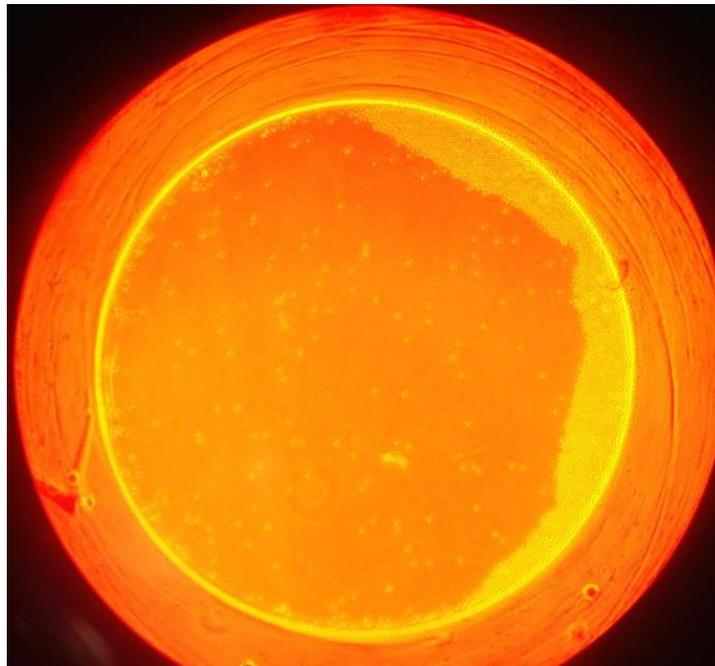
Actualmente se han desarrollado métodos más sensibles que la PC-CDC convencional. La prueba cruzada con anti-inmunoglobulina humana (PC-AHG) y la prueba cruzada por citometría de flujo (XMCF), permiten detectar niveles muy bajos de anticuerpos circulantes, lo que resulta en una mejor evaluación de la pareja receptor/donador para el trasplante.



**Fig 12.** Técnica de microlinfocitotoxicidad de Terasaki, base fundamental en la realización de la prueba cruzada linfocitaria.<sup>40</sup>



**Imagen 1.** Resultado de PC positiva. Tinción con eosina, fijación con formaldehído y vista con microscopía de contraste de fases a 10X.



**Imagen 2.** Resultado de PC negativa. Tinción con eosina, fijación con formaldehído y vista con microscopía de contraste de fases a 10X.

### Panel Reactivo de Anticuerpos (PRA)

Uno de los mayores logros clínicos en los laboratorios de histocompatibilidad es el poder monitorear periódicamente la presencia de anticuerpos anti-HLA en el suero de los pacientes candidatos para trasplante, o bien, en aquellos que ya han sido trasplantados.

Este procedimiento informa del grado de aloinmunización humoral del paciente y se expresa como porcentaje de reactividad (%PRA), siendo el 100% el máximo grado.

De igual manera esta prueba permite conocer la especificidad de los anticuerpos anti-HLA formados y saber si están dirigidos contra el HLA del potencial donador. **Fig. 13.**

Asimismo, es un estudio útil para la selección de donadores en pacientes altamente sensibilizados. En general, mientras mayor es el %PRA más sensibilizado estará el paciente y tendrá menor probabilidad de tener una PC negativa.

Las fuentes más comunes de sensibilización son:

- Transfusiones de componentes sanguíneos
- Trasplantes previos
- Gestas y/o abortos en el caso de las mujeres
- Algunos procesos infecciosos
- Vacunas

Se ha reportado que, aproximadamente el 33% de los individuos expuestos a eventos sensibilizantes producen anticuerpos anti-HLA.<sup>53</sup>

Es común que los pacientes con un tiempo prolongado en lista de espera para trasplante de donador cadavérico, presenten un alto %PRA y, por lo tanto, disminuye su probabilidad de obtener un donador compatible.

Dentro de las técnicas más empleadas para monitorear y detectar los anticuerpos anti-HLA circulantes están:

- Ensayo CDC con DDT y adición de AHG.
- Métodos por ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas).
- Ensayo en equipo Luminex® (instrumento basado en la citometría de flujo).
- Ensayo por citometría de flujo (método de elección por sensibilidad y especificidad).

El objetivo es identificar, en el receptor del trasplante, anticuerpos anti-HLA clínicamente relevantes dirigidos contra los antígenos HLA del potencial donador. Se siguen las siguientes estrategias para evaluar la sensibilización de los pacientes candidatos a trasplante:

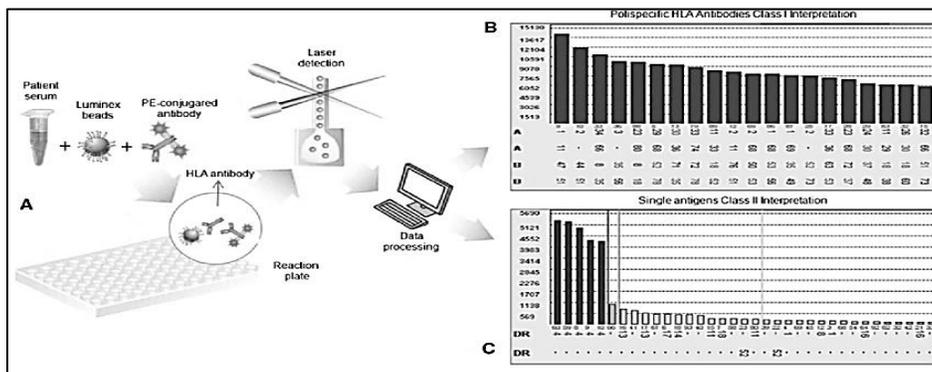
- Identificar si el paciente presenta aloanticuerpos anti-HLA y si están dirigidos contra antígenos HLA clase I, HLA clase II o ambos.
- Caracterizar la especificidad de los anticuerpos anti-HLA de clase I y clase II.
- Monitorear periódicamente la formación de anticuerpos anti-HLA *de novo* tanto en pacientes no sensibilizados como en aquellos que ya lo están para conocer su perfil de anticuerpos y títulos de los mismos.
- Monitorear periódicamente los anticuerpos anti HLA preformados con títulos bajos.

Estos lineamientos permiten una mejor interpretación de los resultados de las PC y definir el tipo de anticuerpos anti-HLA a los que el injerto trasplantado pueda ser expuesto.

Ni el más potente inmunosupresor es efectivo en contra de la respuesta de memoria del sistema inmunológico, donde se incrementan los niveles de anticuerpos anti-HLA con la reexposición.

Para trasplante renal, se ha reportado que pacientes trasplantados con bajos porcentajes de PRA (PRA < 30%) presentan mejores sobrevividas de los injertos trasplantados comparándolos con aquellos pacientes con porcentajes de PRA altos (PRA > 30%). Pacientes candidatos a retrasplante exhiben curvas con disminución en la sobrevivida del injerto por la aloinmunización desarrollada por el primer trasplante.

En el caso del trasplante hepático no se cuenta con un estudio similar al trasplante renal y, además, se tiene muy poca información sobre la evolución del injerto con respecto al resultado de monitoreo de anticuerpos anti-HLA (%PRA) y de la PC, ya que tradicionalmente el trasplante se lleva a cabo sin la realización de las pruebas mencionadas.



**Fig 13.** Tecnología Luminex® para la realización del PRA SA para detectar anticuerpos anti-HLA en el suero del paciente. **a)** Principios básicos de la tecnología Luminex®. **b)** Ejemplo del análisis de PRA por fenotipo HLA específico. **c)** Ejemplo del análisis de PRA por antígeno HLA específico (*Single Antigen*).<sup>50</sup>

#### *Determinación de anticuerpos anti-HLA donador específico (ADE) por SA (Single Antigen)*

En el INCMNSZ, es un estudio que se realiza con los resultados de la tipificación de HLA del receptor y del donador y el resultado de la detección de anticuerpos mediante un panel reactivo de antígenos HLA (PRA), que consiste en identificar específicamente los anticuerpos anti-HLA presentes en el suero del receptor del trasplante y que van dirigidos contra los antígenos HLA propios del donador.

Se reportan los antígenos HLA específicos al que van dirigidos los anticuerpos anti-HLA encontrados, tanto de HLA clase I como HLA clase II. Los títulos de estos anticuerpos se expresan en índice de medianas de fluorescencia (MFI).

En trasplante renal, a los pacientes se les consideran aquellos anticuerpos donador-específico (ADE) anti-HLA con valores de MFI  $\geq 500$  para su monitoreo posterior, y adquieren importancia clínica aquellos ADE con valores de MFI  $\geq 1000$ . Sin embargo, en TH no se identifican dichos anticuerpos y, además no se tienen estudios relevantes sobre la importancia de éstos.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Indicaciones de Trasplante Hepático<sup>18-21,51,52</sup>

Generalmente, un hígado dañado puede sanarse a sí mismo. Aún si el 70% del hígado está dañado, éste puede así funcionar. Sin embargo, la enfermedad hepática sigue causando daño, lo que hace más difícil para el hígado realizar sus funciones.

El trasplante hepático (TH) es considerado actualmente como la única opción de tratamiento para pacientes con enfermedad hepática terminal o FHC y aquellos con FHA que no mejoran con el tratamiento. El TH, es un tratamiento con excelentes resultados a largo plazo, actualmente brinda una supervivencia global superior a 90% a un año y 80% a tres años.

La escasez de órganos y la creciente demanda de los mismos ha impulsado una valoración muy crítica de las indicaciones aceptables para el trasplante. La selección de los candidatos para recibir un TH incluye un minucioso análisis del riesgo-beneficio, tomando en cuenta la factibilidad de recurrencia de la enfermedad hepática y los riesgos relacionados a la inmunosupresión.

La selección adecuada del receptor para TH es muy importante para el éxito del procedimiento. Para esto, los centros de trasplante constituyen un comité evaluador, formado por cirujanos, hepatólogos, intensivistas, infectólogos, psiquiatras, coordinadores sociales, etc. **Fig. 14.**

- Hepatopatía crónica (falla hepática crónica)-MELD.
  - Virales, infección crónica por virus de hepatitis C y B (VHC, VHB).
  - Alcohol.
  - EHNA (esteatohepatitis no alcohólica).
  - Hepatopatía autoinmune.
  - Cirrosis biliar primaria (CBP).
  - Colangitis esclerosante primaria.
  - Hemocromatosis.
  - Deficiencia de  $\alpha 1$  antitripsina.
  - Enfermedad de Wilson.
- Complicaciones sistémicas de enfermedad hepática.
  - Síndrome hepatorenal.
  - Ascitis resistente al tratamiento con diuréticos.
  - Encefalopatía hepática crónica.
  - Prurito intratable.
- Falla hepática aguda (FHA)-King's College.
- Hepatitis alcohólica.
- Falla hepática aguda sobre hepatopatía crónica (FHAHC)-King's College
- MELD ponderado (hepatopatía estable con alto riesgo de muerte).
  - Carcinoma hepatocelular (CHC).
  - Síndrome hepatopulmonar.
- Otras, excepción MELD (véase texto).
  - Colangiocarcinoma.
  - Carcinoma hepatocelular en pacientes no cirróticos.
  - Enfermedad poliquística hepatorenal y/o hepática.
  - Polineuropatía amiloídótica familiar (PAF).
  - Hiperoxaluria primaria.
  - Hiperlipidemias familiares.
  - Tumores neuroendocrinos (TN) metastásicos a hígado.
  - Falla primaria del injerto hepático.

**Fig 14.** Indicaciones de TH.

Tomado de *Rev Invest Clín* 2014, 66(6): 535

### Modelo para evaluar la enfermedad hepática terminal: MELD<sup>51,52</sup>

Actualmente, la asignación de órganos (hígado) se realiza basándose en la gravedad de la enfermedad hepática, en donde el candidato con mayor probabilidad de morir a corto plazo, es quien recibe el trasplante.

El puntaje *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) es la escala más objetiva para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática. Es un modelo matemático que incorpora los datos de creatinina sérica, BT y el índice internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR).

#### Cuadro 1.

Este puntaje consiste en una escala numérica continua que correlaciona linealmente con la tasa de mortalidad a tres meses de un paciente con una hepatopatía terminal.

El puntaje máximo es de 40 puntos y representa una tasa de supervivencia, sin el TH, de 7%. El puntaje mínimo es 6 puntos y corresponde a una tasa de supervivencia (libre de TH) de 90%.<sup>51</sup>

En la mayoría de los centros de TH para el ingreso de los pacientes a lista de espera, se toma como criterio aceptado, tener un MELD  $\geq 15$  puntos. Tener un puntaje menor a éste, se ha asociado a un incremento en el riesgo de mortalidad a un año si el paciente es trasplantado. Esto ayuda a distinguir entre los pacientes que se benefician del TH de aquellos que se prefiere continúen en lista de espera.

$$MELD = \left( 0.957 \times \text{Log}_e \left( \text{creatinina} \frac{mg}{dL} \right) + 0.378 \times \text{Log}_e \left( \text{bilirrubina} \frac{mg}{dL} \right) + 1.120 \times \text{Log}_e (INR) + 0.6431 \right) (10)$$

**Cuadro 1.** Algoritmo para el cálculo matemático de la escala MELD<sup>51</sup>.

### Indicaciones específicas de TH

#### ***Falla hepática crónica terminal, priorizada por MELD***

La falla hepática crónica (cirrosis hepática terminal) es un estado irreversible que lleva a disfunción hepática. La etiología de la falla hepática crónica se asocia a hepatitis virales (VHC, VHB), alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP), hemocromatosis, deficiencia de  $\alpha$ -1 antitripsina, enfermedad de Wilson. (Cuadro 1).

Cuando ocurre algún evento asociado a descompensación como ascitis, sangrado visceral o encefalopatía, la tasa de mortalidad se incrementa en 85% a cinco años. Siendo el TH la única opción terapéutica definitiva.

Estas hepatopatías crónicas no colestásicas son la indicación más común de TH en adultos, y representan más del 60% del total de los trasplantes realizados anualmente.<sup>54</sup>

Todas las hepatopatías crónicas no colestásicas comparten las mismas indicaciones de TH: la presencia de falla hepática terminal caracterizada por un MELD  $\geq 15$ , la presencia de descompensación (ascitis, sangrado visceral y/o encefalopatía hepática), síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar y/o la presencia de carcinoma hepatocelular (CHC).

- Hepatitis virales: B (VHB) y C (VHC).
  - VHB. La supervivencia global con el TH es de 85% a un año y 75% a cinco años. Se usan antivirales en combinación con inmunoglobulina contra hepatitis B para reducir la recurrencia de la infección, reduciendo el riesgo en un 5 a 10%. Los antivirales de elección son el Entecavir y Tenofovir, los cuales se usan pretrasplante y se continúa después del mismo por tiempo indefinido.
  - VHC. La cirrosis secundaria a VHC es, actualmente, la indicación más frecuente de TH en muchos países. La recurrencia de la infección postrasplante es universal y la infección crónica provoca altas tasas de disfunción del injerto.

Eliminar la viremia previo al trasplante impacta positivamente en la evolución postrasplante.

- Enfermedad hepática por alcohol. Continúa siendo la segunda causa más frecuente de indicación para TH. La supervivencia postrasplante no es diferente al de otras hepatopatías. Posterior al trasplante, el paciente continúa en el programa de rehabilitación para evitar recaídas en el consumo de alcohol.
  - Cirrosis hepática alcohólica. El TH solo está indicado en aquellos pacientes que presenten descompensación hepática (puntaje de Child Pugh entre 11 a 15 puntos y un MELD > 15). Se han reportado tasas de supervivencia de 84, 78, 73 y 58% a uno, tres, cinco y 10 años postrasplante, respectivamente.<sup>55,56</sup>
- Esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Considerada una de las causas de hepatopatía en pacientes con cirrosis criptogénica. Debe estar asociada a tres o más componentes del síndrome metabólico. La supervivencia postrasplante es similar al de otras etiologías. La recurrencia de la enfermedad es del 10 a 40%, sin impacto en la supervivencia del injerto a cinco años.<sup>57</sup>
- Hepatopatías autoinmunes. En países occidentales las hepatopatías autoinmunes son una indicación frecuente de TH. La supervivencia es > 70% a 10 años y la tasa de recurrencia de 20 a 40% a los tres años postrasplante. Las hepatopatías con etiopatogenia autoinmune son la HAI, CBP, CEP y la sobreposición de dos de las tres entidades. Difieren en el patrón de inflamación y fenotipo clínico. El tratamiento farmacológico para el control de la enfermedad es efectivo hasta en 80% de los casos. La fatiga en pacientes con CBP y otras enfermedades colestásicas no constituyen una indicación para TH.<sup>58</sup>
- Hemacromatosis. Debido a la sobrecarga de hierro, afección cardíaca y malignidad, la supervivencia en pacientes trasplantados era menor a la de otras etiologías. Sin embargo, actualmente con el uso de agentes quelantes de hierro y la selección cuidadosa de los pacientes para TH, se ha aumentado la supervivencia similar a la reportada en otras hepatopatías.
- Enfermedad de Wilson. La cirrosis hepática y/o la FHA, son consideraciones para TH en pacientes con enfermedad de Wilson. Las alteraciones neuropsicológicas no son una indicación para TH.
- Deficiencia de  $\alpha$ -1 antitripsina. Debe ser considerada en los pacientes con cirrosis criptogénica. El TH es el único tratamiento curativo para esta enfermedad y representa el 1% de todos los trasplantes hepáticos. La supervivencia postrasplante es de 83% a cinco años.<sup>59</sup>

### ***Falla hepática aguda (FHA)***

Es la alteración de la función hepatocelular (síntesis, metabolismo y desintoxicación) de manera aguda, en particular, aquella encargada de la síntesis de factores de coagulación que se asocia con la presencia de encefalopatía hepática e ictericia en pacientes sin daño hepático crónico previo y con un padecimiento menor a 26 semanas de evolución, el cual conlleva un alto riesgo de mortalidad.

La FHA es poco frecuente en los países desarrollados, donde la principal causa es daño hepático inducido por fármacos, en comparación con los países en desarrollo, en donde las principales causas son las infecciones virales. La supervivencia es de 79 a 86% a un año postrasplante en el Reino Unido.<sup>60</sup>

En Latinoamérica, la etiología corresponde principalmente por la infección aguda de VHB y la HAI. Como regla general, debe considerarse a todo paciente con FHA como candidato potencial para TH, aún sin la presencia de encefalopatía hepática (siendo parte de la definición de la FHA). La necrosis hepática  $\geq 50\%$  predice 97% de mortalidad o la necesidad de un TH.<sup>61</sup>

Debido a la gravedad de la enfermedad y ante la falta de órganos disponibles de forma inmediata, algunos centros de trasplante utilizan órganos con incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO. Estudios demuestran que la incompatibilidad de grupo ABO se asocia a un aumento en la tasa de pérdida del injerto en los primeros tres meses.<sup>62</sup>

### ***Hepatitis alcohólica aguda***

La supervivencia, en pacientes con un primer episodio de hepatitis alcohólica grave que no responden a tratamiento médico estándar, mejora con el TH temprano (77.8% a seis meses). La incidencia en la recaída a la ingesta de alcohol es de 7.2%, por esta razón es importante el seguimiento del programa de rehabilitación.<sup>63</sup>

### ***Falla hepática aguda sobre hepatopatía crónica (FHAHC)***

El TH es la única opción de tratamiento en pacientes con FHAHC. El trasplante de donante vivo es una opción. Se ha reportado una supervivencia postrasplante de 80% a cinco años<sup>64</sup>, y un estudio realizado en China reportó la supervivencia a uno, tres y cinco años de 76.8%, 75.6% y 74.1%, respectivamente<sup>65</sup>.

### ***Indicaciones de TH con MELD ponderado***

El MELD ponderado es un intento por igualar el riesgo de mortalidad en la lista de espera entre los pacientes con progresión de la enfermedad hepática y aquellos que se enlistan por carcinoma hepatocelular severo ( $pO_2 < 60$  mm Hg) con una hepatopatía estable. Se ha establecido asignar automáticamente un MELD de 22 puntos. El MELD ponderado se incrementa cada tres meses hasta que el paciente recibe el trasplante.

- Carcinoma hepatocelular (CHC)  
El CHC representa 9.1% de las causas de muerte relacionadas al cáncer a nivel mundial, y es una indicación frecuente de TH. La supervivencia a cinco años puede ser mayor a 70%.<sup>66</sup>

Se han obtenido mejores resultados en cuanto a recurrencia y supervivencia en pacientes que cumplen los criterios de Milán, esto es, lesión única  $\leq 5$  cm o tres tumores  $\leq 3$  cm. Además, la Universidad de California en San Francisco (UCSF) usó criterios extendidos (lesión  $\leq 6.5$  cm o tres lesiones  $\leq 4.5$  cm, con un diámetro total de  $\leq 8$  cm) en pacientes que se encontraban fuera de los criterios de Milán y obtuvo resultados similares a los criterios de Milán.

Como habitualmente los pacientes con CHC tienen una función hepática conservada, se prefiere utilizar la escala de MELD ponderado. Las guías actuales recomiendan apearse a los criterios de Milán.

- Síndrome hepatopulmonar (SHP)  
Se caracteriza por presentar alteraciones en la función hepática, hipoxemia arterial y dilataciones vasculares intrapulmonares. El TH es el único tratamiento que ha mostrado resolver este síndrome.  
El riesgo de mortalidad se ha asociado al grado de hipoxemia sin correlación con el grado de daño hepático. Por esta razón, los pacientes con SHP (estadio severo,  $pO_2 \leq 60$  mm Hg), son ingresados a lista de espera con un MELD ponderado. Se realiza un aumento del puntaje cada tres meses hasta el trasplante (cada aumento equivale a 10% de mortalidad). La supervivencia postrasplante es de 92, 88, y 88% a uno, tres y cinco años, respectivamente.<sup>67</sup>

#### ***Indicación de TH con excepción del MELD***

Es para aquellas enfermedades con afección o sin afección hepática, pero con efectos sistémicos secundarios, que contribuyen a la necesidad del TH.

- Colangiocarcinoma.  
Pacientes con colangiocarcinoma perihiliar en un estadio temprano con o sin enfermedad hepática parenquimatosa (Por ejemplo, colangitis esclerosante primaria). La supervivencia es de 70% a cinco años (pacientes con lesión tumoral  $\leq 3$  cm diámetro).<sup>68</sup>  
La UNOS (*United Network for Organ Sharing*), organización privada que administra el sistema de trasplante de órganos de Estados Unidos de América bajo contrato con el gobierno federal, consideró otorgar una puntuación de excepción-MELD a los pacientes con colangiocarcinoma candidatos a TH, por su elevado riesgo de mortalidad.
- Carcinoma hepatocelular en pacientes no cirróticos.  
Para estos pacientes no son aplicables los criterios de Milán. Solo aquellos pacientes que no pueden ser sujetos a extirpación quirúrgica, a pesar de no haber invasión vascular y diseminación extrahepática, son considerados candidatos a TH. La tasa de supervivencia corresponde a 11.2% a cinco años, y de 39.4% para la variedad fibrolamelar.<sup>69</sup>
- Enfermedad poliquística hepática.  
Es una condición rara e incapacitante caracterizada por la formación de más de 20 quistes en el hígado, con defectos en la maduración y crecimiento de las células de los conductos biliares. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo. El TH es el único tratamiento curativo y es indicado cuando los síntomas son intolerables para el paciente y, además presenta otras complicaciones no tratables. Está considerada como una patología con excepción-MELD.  
La supervivencia postrasplante es de 92% a cinco años.<sup>70</sup>

### **Otras indicaciones de TH**

- Enfermedad metastásica con depósito hepático de tumores neuroendocrinos.  
La única indicación para TH, en cáncer metastásico, es la enfermedad metastásica de los tumores neuroendocrinos. Recientemente, se han reportado supervivencias postrasplante de 97% a cinco años.<sup>71</sup>

### **Trasplante dominó**

Es una estrategia para aumentar la disponibilidad de órganos. Consiste en explantar el hígado de pacientes con enfermedades por defectos enzimáticos (los hígados son normales en morfología y función) y son donados a pacientes con hepatopatías terminales o CHC, mientras que el donador (paciente con defecto enzimático) recibirá un órgano de un donador cadavérico.

El trasplante Dominó es utilizado principalmente en pacientes con cirrosis por alcohol, CHC y enfermedades secundarias a infecciones víricas. Generalmente, las enfermedades por defectos enzimáticos de los donadores del trasplante Dominó corresponden a polineuropatía amiloidótica familiar hereditaria, hiperoxaluria primaria, hipercolesterolemia familiar.

### **Indicaciones de retrasplante hepático**

Corresponden a 10% de todos los procedimientos de TH realizados. Las indicaciones más frecuentes son:

- Disfunción del injerto hepático.
- Trombosis de la arteria hepática.
- **Rechazo del injerto hepático.**
- Recurrencia de la enfermedad.

En general, el pronóstico después del retrasplante es significativamente peor en comparación con el primer trasplante. La estancia hospitalaria y la estancia en terapia intensiva son más prolongadas.

Condiciones con pronóstico pobre al retrasplante:

- Niveles altos de bilirrubinas y creatinina.
- MELD > 25.
- Insuficiencia hepática asociada a VHC postrasplante.
- Falla renal.
- Edad > 60 años.

## **Contraindicaciones absolutas de trasplante hepático**

Condiciones que contraindican el trasplante hepático:

- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La mayoría de los pacientes mueren a corto plazo por complicaciones relacionadas al síndrome.
- Enfermedad neoplásica extrahepática. Tienen muy mal pronóstico posterior al trasplante debido a la inmunosupresión. Excepción: metástasis de tumores neuroendocrinos.
- Colangiocarcinoma y el hemangiosarcoma.
- Sepsis activa.
- Alcoholismo activo y abuso de drogas.
- Cardiopatía y neumonía avanzada.
- Enfermedad pulmonar crónica obstructiva o fibrosis pulmonar.
- Tuberculosis activa.
- Insuficiencia hepática aguda avanzada con presión intracraneal > 50 mmHg o presión de perfusión cerebral < 40 mmHg.
- Hiponatremia severa (< 120 mEq/L).

## **Complicaciones postrasplante hepático<sup>18</sup>**

### *Hemorragia.*

Es la complicación más frecuente que se presenta en el posoperatorio. Puede presentarse en sitios de reconstrucción vascular que no sean advertidos durante el procedimiento del trasplante. El tratamiento es quirúrgico.

### *Falla primaria del injerto.*

Por razones no bien conocidas, del 5 al 10% de los injertos hepáticos no funcionan posterior al implante y se requiere retrasplante. Ocurre dentro de las primeras 96 horas y se diagnostica en ausencia de complicaciones técnicas, infecciosas o inmunológicas.

Clínicamente, se manifiesta como alteraciones de conciencia, gasto biliar < 20 mL en 12 h, transaminasemia entre 5000-10000 UI, TP prolongado, factores V y VIII menores a 25% del valor normal, acidosis metabólica.

### *Rechazo.*

Es la complicación no técnica más frecuente en el trasplante de hepático. Se han descrito: el rechazo hiperagudo, agudo y crónico.

- Rechazo hiperagudo  
Por muchos años, el hígado se ha considerado resistente al rechazo hiperagudo aunque hay casos reportados de su ocurrencia. Se da en muy pocos casos y se debe a la presencia de anticuerpos preformados, o que se desarrollan poco después del trasplante contra antígenos del donador. Los anticuerpos pueden ser anti-HLA, anti grupo sanguíneo ABO, antiendoteliales o xenorreactivos.<sup>72</sup>

Se presenta a las pocas horas después de la revascularización del injerto y se manifiesta como una disfunción severa del mismo sin causa aparente.<sup>12,32</sup>

El injerto se torna edematoso, cianótico y la producción de bilis disminuye o se suspende. Se requiere descartar daño por la preservación, falla primaria del injerto, trombosis portal o de la arteria hepática.

La presencia de anticuerpos preformados contra antígenos del donador confirma el diagnóstico.

El riesgo de rechazo hiperagudo en pacientes con anticuerpos preformados anti-HLA, con injerto ABO compatible, es extremadamente bajo pero se ha demostrado una disminución en la sobrevida del injerto a largo plazo, principalmente por mayor incidencia de rechazo celular.<sup>72</sup>

- Rechazo agudo

Ocurre por las diferencias genéticas entre el receptor y el donador. Se presenta en los primeros 7 y 14 días hasta meses después del trasplante, pero es raro que se presente después de los tres meses. Ocurre como una respuesta mediada por linfocitos T al reconocimiento de aloantígenos HLA en el hígado trasplantado.<sup>33</sup>

Clínicamente, el rechazo agudo en su forma inicial es asintomático y en etapa tardía o casos severos se manifiesta como fiebre, malestar, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia e incremento de ascitis, el flujo biliar disminuye y se vuelve pálido.

Las alteraciones en las pruebas de laboratorio incluyen: elevación en los niveles de FA,  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidasa, transaminasas y /o bilirrubina, leucocitosis y eosinofilia. Se requiere de biopsia hepática para confirmar el diagnóstico. En la biopsia se realizan los siguientes hallazgos: 1) inflamación portal mixta predominantemente linfocítica con neutrófilos y eosinófilos, 2) inflamación en los conductos biliares y 3) inflamación subendotelial de venas porta y terminales. Se requiere, por lo menos, dos de estos criterios para confirmar el diagnóstico de rechazo.

Con los actuales esquemas de inmunosupresión postrasplante (e.g. inducción de anticuerpos contra el receptor de IL-2, Tacrolimus, MMF y dosis bajas de esteroides), la incidencia de rechazo agudo ha disminuido significativamente en 15 a 25% de los casos.

La frecuencia de progresión a rechazo crónico es baja, menor a 7%.<sup>47,48</sup>

- Rechazo crónico

Se presenta también por diferencias genéticas entre el receptor y el donador, aunque empiezan a describirse cofactores asociados. El rechazo crónico se presenta después de los 60 días después del trasplante, pero puede aparecer en etapas más tempranas.<sup>29</sup>

La ocurrencia es de 5 a 10% de los pacientes trasplantados; generalmente es irreversible<sup>47,49</sup>. Se manifiesta por dos características histológicas: vasculopatía obliterativa y destrucción de progresiva de los conductos biliares.

Frecuentemente, el rechazo crónico se desarrolla después de un episodio de rechazo agudo no resuelto, después de varios episodios de rechazo agudo o de forma asintomática durante varios meses o años, con o sin historia de rechazo agudo.

Cuando se manifiesta clínicamente se presenta como rechazo agudo o con ictericia progresiva cuando el injerto es insuficiente. Los exámenes de laboratorio muestran un

patrón colestásico y los hallazgos histológicos presentan pérdida de los conductos biliares pequeños en más de 50% de las tríadas portales y arteriopatía obliterativa.

El diagnóstico de rechazo crónico se establece cuando hay pérdida de más de 50% de los conductos biliares.

El rechazo crónico no responde a incremento de la inmunosupresión, su tratamiento definitivo es el trasplante.

El rechazo celular del injerto hepático ocurre debido a la respuesta inmunológica provocada por la disparidad genética entre el donador y el receptor, generando una serie de condiciones fisiopatológicas en el receptor que puede llevar a falla del injerto<sup>28</sup>. Se presenta en 30 a 70% de los pacientes receptores dentro del primer año después del trasplante, con mayor incidencia en los primeros 7 a 10 días y un gran número de episodios durante el primer y segundo año postrasplante<sup>30</sup>.

#### *Colestásis inespecífica.*

Alrededor del 15% de los casos de TH, la función del injerto no es completamente normal en el postoperatorio y se manifiesta como colestasis progresiva y se refiere como síndrome de colestasis inespecífica o función retardada del injerto. Su origen parece ser por daño isquémico durante la preservación del injerto.

Se manifiesta con función sintética normal pero los niveles de bilirrubina sérica pueden alcanzar hasta 30 mg/dL en un periodo de 2 a 3 semanas.

Generalmente, la función del injerto mejora progresivamente hasta su completa normalización, pero es obligatorio y necesario diferenciar este síndrome de complicaciones técnicas y rechazo.

#### *Complicaciones técnicas*

Las complicaciones técnicas, principalmente del tracto biliar y vasculares, son responsables de la pérdida en 10% de los injertos y mortalidad hasta en 8%. Afortunadamente, estas complicaciones se reportan cada vez con menor frecuencia.

- **Complicaciones vasculares.**  
La trombosis de la arteria hepática es la complicación vascular más frecuente y su incidencia es de aproximadamente 6 a 7% de los casos en general, la cual es un poco mayor en casos de con injertos reducidos.  
Se presenta como: 1) falla hepática fulminante, 2) problemas biliares como fuga biliar y estenosis y 3) bacteremia recurrente con o sin abscesos hepáticos. El ultrasonido es muy útil para el diagnóstico y se confirma con angiografía.
- **Complicaciones biliares.**  
Se presenta en 15% de los casos y puede ser por fuga biliar. La fuga biliar en el sitio de la anastomosis es una complicación más seria y usualmente requiere de intervención quirúrgica; siempre debe valorarse la arteria hepática.

### Complicaciones infecciosas.

Entre 20 a 30% de los pacientes con TH llegan a presentar alguna complicación infecciosa debido a que son una población de alto riesgo. El tipo, gravedad e incidencia dependen del esquema de profilaxis que se utilice y de los factores de riesgo para infecciones identificados en cada paciente.

- Infecciones bacterianas

Las infecciones por agentes bacterianos son las más frecuentes y representan aproximadamente entre 50 a 60% de las complicaciones infecciosas en TH.

Los patógenos bacterianos más frecuentes son: bacterias grampositivas como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Streptococcus* del grupo D; gramnegativas como *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los microorganismos anaerobios son menos prevalentes. Otros agentes potenciales son *Nocardia*, *Listeria* y *Legionella*. Las infecciones sistémicas bacterianas se han reportado hasta en un 25% de los casos.

Las complicaciones infecciosas bacterianas en receptores de TH son difíciles de diagnosticar porque los síntomas y signos de la enfermedad usualmente se encuentran disminuidos o ausentes debido a la inmunosupresión.

Se realiza un conjunto de diferentes estudios para establecer el diagnóstico y tratamiento oportuno, estos incluyen cultivos, antibiogramas, tomografía, ultrasonido, biopsia, etc.

- Infecciones por virus

Se presentan entre 20 a 40% de los casos de complicaciones infecciosas y el agente viral más comúnmente encontrado en pacientes con TH es el CMV. Se reporta que entre el 18 y 40% de los pacientes con CMV tienen infección sintomática.<sup>73</sup>

Entre los agentes víricos causantes de estas infecciones son, además del CMV, virus de Epstein-Barr (EBV) con 25% de incidencia, virus herpes simple, varicela y adenovirus.<sup>72</sup>

- Infecciones por hongos

Se presentan en alrededor del 4 al 15% de los pacientes con TH, principalmente en pacientes críticamente enfermos, en cirugías complicadas con tiempo operatorio prolongado, hospitalización previa, etc. La mortalidad puede ser hasta de 50 a 80%.

El agente micótico más frecuente es *Candida*, especialmente *Candida albicans*. *Aspergillus* es responsable del 20% de las infecciones por hongos e infecciones esporádicas se presentan por *Mucor*, *Cryptococcus* y *Trichosporon beigeli*.

La incidencia de infección por *Candida albicans* es mayor en trasplantados de hígado en comparación con receptores de otros órganos. El 80% de las infecciones por hongos ocurren dentro del primer mes postoperatorio.

- Infecciones por protozoarios.

Los pacientes de TH que no reciben profilaxis contra *Pneumocystis carinii* desarrollan neumonía hasta en 5 al 10% de los casos. La mayoría de estas infecciones ocurren entre el segundo y sexto mes postoperatorio. El diagnóstico se establece detectando el microorganismo en espectoración o líquido de lavado broncoalveolar.

La infección por *Toxoplasma gondii* es muy rara en receptores de TH. El diagnóstico se establece identificando microscópicamente al microorganismo.

### Complicaciones pulmonares

Se presenta con relativa frecuencia posterior al TH, la mayoría presenta parálisis transitoria del hemidiafragma derecho y derrame pleural ipsilateral, puede además asociarse a atelectasias.

### Complicaciones neurológicas

En general, se asocian a la administración de inmunosupresores. El espectro de manifestaciones es amplio pudiéndose presentar temblor, cefalea, alteraciones psiquiátricas, somnolencia, coma, crisis convulsivas, etc.

Puede, además, presentarse microembolismo por burbujas de aire en sangre, hemorragia cerebral o infartos.

### Neoplasias

Aproximadamente el 6% de los pacientes trasplantados desarrollan neoplasias *de novo*. Las neoplasias más comunes son: cáncer de piel y labios, linfomas no-Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma perineal y de vulva y carcinoma *in situ* del cérvix uterino.

## 2.2 Evaluación de los candidatos a trasplante hepático en INCMNSZ<sup>21</sup>

Con objeto de establecer la indicación de TH y de conocer si existen posibles contraindicaciones para el mismo, así como para obtener datos de interés para el período postoperatorio, en los pacientes candidatos a TH se debe realizar una minuciosa evaluación. **Tabla 4.**

Evaluación de los candidatos a TH.
<b>a) Historia clínica y exploración física completas</b>
<b>b) Evaluación en relación a la hepatopatía</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. PFH y renal, que incluya INR para cálculo de MELD.</li><li>b. Marcadores virales:<ul style="list-style-type: none"><li>i. Antígeno de superficie para HVB (HBsAg). Si es positivo se solicitará: HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA, anti-VHD. Si es negativo: Anti-HBc IgG y IgG anti-HBs.</li><li>ii. Anti-HCV Si es positivo: RNA-HCV cuantitativo y genotipo.</li></ul></li><li>c. Endoscopia superior.</li><li>d. Valoración de permeabilidad del eje espleno-porto-mesentérico: ECO-Doppler Abdominal.</li><li>e. Otras pruebas de laboratorio, imagen e histológicas para confirmar el diagnóstico y establecer la evolución de la hepatopatía.</li></ul>
<b>c) Evaluación de los pacientes con carcinoma hepatocelular:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Estudio de extensión como RM abdominal (TC en caso que la RM no pueda realizarse).</li><li>b. Presentar a los pacientes con el comité clínico-radiológico-quirúrgico de tumores de hígado.</li><li>c. TC de tórax.</li><li>d. Gamagrafía ósea.</li></ul>

<p><b>d) Evaluación cardio circulatoria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Electrocardiograma.</li> <li>b. Radiografía de tórax postero-anterior y lateral.</li> <li>c. Ecocardiograma con solución salina.</li> <li>d. ECO Estrés.</li> <li>e. Estudio de complicaciones microvasculares: fondo de ojo y proteinuria.</li> <li>f. ECO-doppler de troncos supra-aórticos si sospecha de vasculopatía periférica.</li> </ul>
<p><b>e) Evaluación respiratoria.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Radiografía de tórax poster-anterior y lateral.</li> <li>b. Espirometría: prueba con broncodilatador y medición del coeficiente de difusión y gasometría arterial.</li> </ul>
<p><b>f) Pruebas de interés para la selección del donante de órganos y para la trasfusión de productos sanguíneos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Grupo ABO y Rh.</li> </ul>
<p><b>g) Evaluación del estado basal infeccioso (de importancia pre y post-trasplante)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Anticuerpos anti-HIV.</li> <li>b. Anticuerpos anti-HCV.</li> <li>c. Anticuerpos anti-CMV.</li> <li>d. Anticuerpos anti-EBV.</li> <li>e. Anticuerpos anti-toxoplasma.</li> <li>f. VDRL y, en caso de ser positiva, Anticuerpos.</li> <li>g. Intradermorreacción a la tuberculina (PPD o IGRA).</li> <li>h. Exploración de posibles focos sépticos, especialmente bucales.</li> <li>i. Estudio inmunológico previo a vacunación (VHA, VHB, Influenza, neumococo).</li> </ul>
<p><b>h) Otras pruebas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Biometría hemática, <b>PFH</b>, Electrolitos completos, INR, TTP, GGT, Gasometría arterial.</li> <li>b. Glucosa sérica (y hemoglobina glucosilada en diabéticos).</li> <li>c. Pruebas de función renal (Creatinina, Urea, BUN y orina de 24 horas con determinación de proteinuria).</li> </ul>
<p><b>i) Tamizaje Poblacional de neoplasia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Tamizaje de Cáncer colo-rectal.</li> <li>b. En mujeres: mamografía y citología de cuello uterino.</li> <li>c. En Varones: antígeno prostático específico.</li> </ul>
<p><b>j) Evaluación del riesgo de fractura post-trasplante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Perfil tiroideo, proteínas en orina de 24 horas, calcio y fosforo sérico, excreción urinaria de calcio y fósforo en orina de 24h, vit-OH-D3, niveles de PTH, densitometría ósea.</li> </ul>
<p><b>k) Evaluación por psiquiatría</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Todos los pacientes en evaluación de trasplante y sobre todo aquellos con conductas adictivas.</li> </ul>
<p><b>l) Evaluación por Neurología</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. En pacientes con deterioro neuropsicológico.</li> <li>b. Se solicitará además RM craneal y pruebas neuropsicológicas.</li> </ul>
<p><b>m) Evaluación por Trabajo Social</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. En pacientes con escaso soporte socio-familiar.</li> </ul>
<p><b>n) Otras evaluaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Todos los pacientes, una vez terminada la evaluación por el servicio de hepatología requieren de las siguientes interconsultas: anestesiología, infectología, cardiología, neumología.</li> </ul>

**Tabla 4.** Evaluación de los candidatos a trasplante hepático del programa de TH del INCMNSZ.

## 2.3 Trasplante hepático en México: CENATRA<sup>22,23,25</sup>

### *Lista de espera nacional de trasplantes.*

Hasta junio de 2017 se reportaron 21,491 receptores en espera de un órgano o tejido para trasplante, de los cuales el programa de TH ocupa el tercer lugar de los que más requieren donaciones. **Tabla 5.**

Órgano/tejido	Receptores en espera	%
Riñón	13 273	61.8
Córnea	7 784	36.2
<b>Hígado</b>	<b>363</b>	<b>1.7</b>
Corazón	51	0.2

**Tabla 5.** Lista actualizada de pacientes que requieren un trasplante. Fuente: SIRNT, corte 28 de junio de 2017.

Con base en lo anterior, se encuentran más de 360 pacientes registrados en espera de un trasplante de hígado a nivel nacional y, a la fecha, ya se han realizado más de 80 trasplantes. **Tabla 6.**

Órgano/tejido	Trasplantes realizados
Córnea	1652
Riñón	1447
<b>Hígado</b>	<b>82</b>
Corazón	11

**Tabla 6.** Trasplantes reportados durante el 2017. Fuente: SIRNT, corte 28 de junio de 2017.

### *Hospitales autorizados.*

Basados en los registros del SIRNT, el número de establecimientos autorizados para procuración, trasplantes y banco creció 5.5%, al pasar de 477 en 2015 a 503 en 2016, donde operan 176 programas de procuración y 225 para trasplantes de órganos y tejidos. **Tabla 7.**

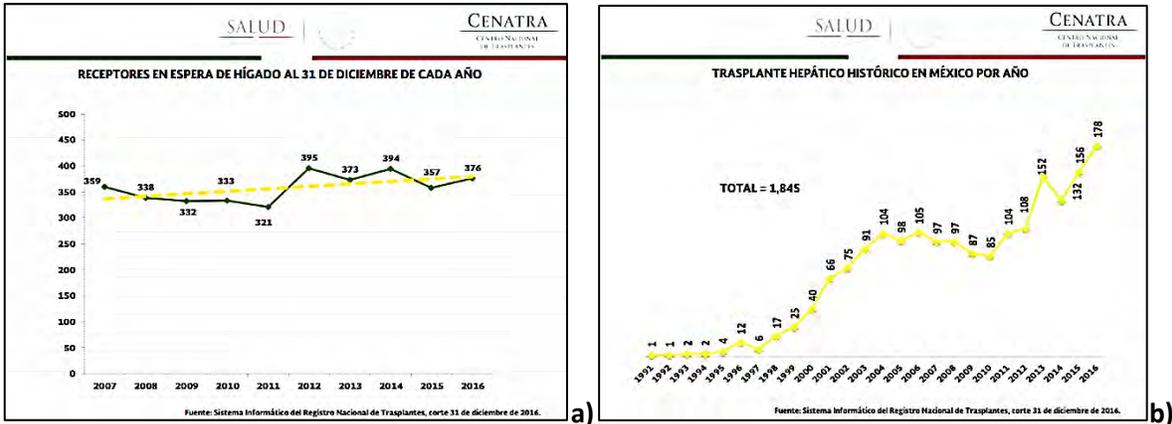
Total de hospitales vigentes	504
Los 504 hospitales autorizados pueden tener una o más de las siguientes modalidades de licencia.	
Licencia para procuración	396
Licencia para trasplante	378
Licencia de banco	63

**Tabla 7.** Total de hospitales que cuentan con licencia emitida por la COFEPRIS para efecto de procuración, trasplante y banco. Fuente: SIRNT, corte 31 de diciembre de 2016.

*Receptores en espera de trasplante de hígado.*

Es importante señalar que hubo un fortalecimiento en el programa de TH durante el 2016. El programa de trasplante hepático registró un total de 178 procedimientos, que representa un incremento del 15% en relación con 2015 (156 procedimientos). **Fig. 15.**

Por ejemplo, el IMSS que de 29 trasplantes en 2015 aumentó a 41 en 2016; el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE, quienes triplicaron el número de trasplantes hepáticos (de 8 a 27), y del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, líder nacional en esta actividad con un total de 50 trasplantes. **Fig. 16.**



**Fig 15.** Actividad del TH en México. **a)** Histórico por año del total de receptores en espera de trasplante hepático. **b)** Histórico por año del total de trasplantes hepáticos realizados en México. Fuente: SIRNT, corte 31 de diciembre de 2016.

Lugar	Establecimiento	Entidad federativa	Institución	Total
1	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"	CDMX	SSA	49
2	CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"	CDMX	ISSSTE	27
3	UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DOCTOR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA	CDMX	IMSS	12
4	UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 25	NL	IMSS	10
5	HOSPITAL DEL COUNTRY, S. A. DE C. V.	JAL	Privado	8

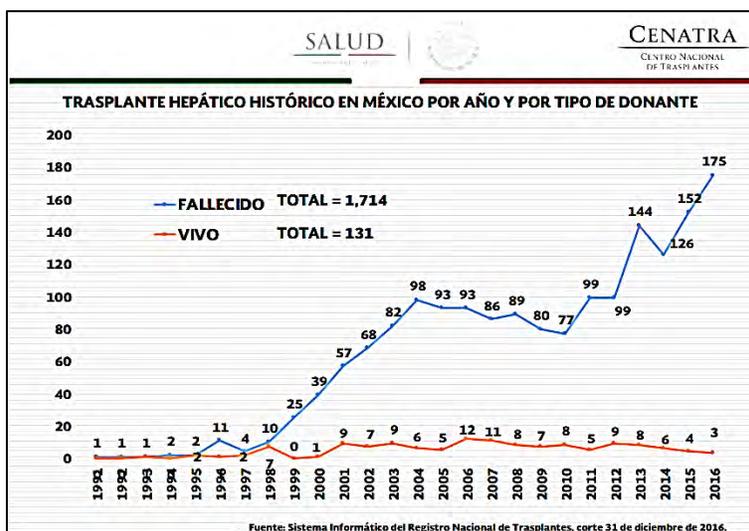
**Fig 16.** Hospitales que mayor número de trasplantes hepáticos realizaron en el año 2016. Se observa que el INCMNSZ encabeza la lista. Fuente: SIRNT, corte 31 de diciembre de 2016.

*Tipo de donante en trasplante de hígado en México<sup>43</sup>*

El trasplante de hígado se realiza de donador fallecido y de donador vivo. El TH de donador fallecido es el que, por mucho, se realiza en México. Sin embargo, el trasplante de un hígado de un donador vivo, se realiza en pocos hospitales de nuestro país.

El TH de donador vivo es una cirugía de alta complejidad, en donde pueden correr riesgo dos vidas, por lo que este tipo de cirugía se reserva para centros y cirujanos con alta experiencia en materia de trasplante. En este sentido, el trasplante de hígado de padres a hijos es el de mayor habilidad en nuestro país ya que la cantidad de tejido hepático necesario para un paciente pediátrico, puede ser mucho menor que la necesaria para un adulto.

En adultos, el trasplante de un órgano completo representa el procedimiento de mayor práctica en México y se realiza de donador fallecido. **Fig. 17.**



**Fig 17.** Histórico por año del tipo de donadores totales de TH en México. Fuente: SIRNT, corte 31 de diciembre de 2016.

## 2.4 Trasplante hepático en el INCMNSZ<sup>52</sup>

En 1985, se realizó el primer intento de trasplante de hígado en el INCMNSZ y el primer caso exitoso reportado fue en 1988.

Desde 2012, el INCMNSZ se ha convertido en el hospital líder nacional en TH con más trasplantes de hígado realizados en México. En el INCMNSZ se han realizado más de 255 trasplantes hepáticos desde 1985, en su mayoría exitosos.

En el INCMNSZ la mortalidad operatoria disminuyó de 22% en el periodo de 2000 a 2007, a 19% del 2008 a 2015. La supervivencia en el último periodo fue de 95% a un año de vida, y de 89%, a tres años.

### 3. JUSTIFICACIÓN

El TH es reconocido como la terapia óptima en el tratamiento de las enfermedades hepáticas agudas y crónicas en estado terminal. Se estima que 5000 trasplantes de hígado son realizados anualmente solo en Estados Unidos y Europa occidental.<sup>24</sup>

Durante el año 2016 en México se realizaron 2551 trasplantes de órganos, de éstos 178 fueron trasplantes de hígado, siendo el segundo órgano sólido más frecuentemente trasplantado solo después del riñón.<sup>25</sup>

Actualmente, los resultados en TH son excelentes debido al desarrollo en las técnicas quirúrgicas, mejor cuidado en el intra y posoperatorio, mejores esquemas de inmunosupresión, profilaxis y manejo de infecciones. Las supervivencias actuales a 1 y 5 años son superiores a 80 y 70%, respectivamente.<sup>26</sup>

Sin embargo, a pesar de los buenos resultados del trasplante hepático, se presentan ciertas complicaciones después del trasplante y las principales son: vasculares, biliares, infecciosas, rechazo del injerto y recurrencia de la enfermedad. Además, otras complicaciones están asociadas al uso de inmunosupresores y antibióticos de amplio espectro<sup>27</sup>. Estas complicaciones pueden inferir en mayor o menor medida en la supervivencia del injerto o del paciente<sup>26</sup>.

El rechazo del injerto hepático ocurre debido a una respuesta del sistema inmunológico provocada por la disparidad genética entre el donador y el receptor, generando una serie de condiciones fisiopatológicas que conlleva a la falla del injerto.<sup>12</sup>

El rechazo celular agudo es el más frecuentemente encontrado en TH y se sospecha por hallazgos clínicos, alteraciones bioquímicas y requiere confirmación histológica la mayoría de las veces, pero no siempre es necesario.<sup>28</sup>

Algunos factores de riesgo que se han identificado para presentar rechazo celular incluyen: pacientes jóvenes, raza negra<sup>34</sup>, enfermedad autoinmune<sup>35</sup>, tiempo de isquemia fría mayor de 15 horas, donadores mayores de 30 años<sup>30</sup> y receptores infectados con VHC<sup>36</sup>. Otro factor de riesgo es la procedencia de zonas rurales<sup>37</sup>.

Los episodios únicos de rechazo agudo no influyen en la sobrevida del injerto hepático ni en la supervivencia del paciente a largo plazo, pero eventos recurrentes pueden resultar en daño permanente del injerto.<sup>28</sup>

Hay evidencia reciente que sugiere que los anticuerpos donador-específico (ADE), de tipo anti-HLA, pueden desempeñar un papel en la lesión del injerto y en los resultados generales del TH, aunque este impacto parece ser menos común y menos severo que el que se observa en el trasplante de riñón y de corazón.<sup>38</sup>

Una mejor comprensión de este fenómeno a través de estudios retrospectivos, como el presente estudio, se justifica para prevenir la lesión del injerto en receptores de trasplante hepático que se encuentran altamente sensibilizados.<sup>38</sup>

El presente estudio busca realizar una descripción del efecto de los anticuerpos donador-específico (ADE) en la lesión del injerto y en los resultados generales del TH en los primeros 90 días postrasplante de pacientes del INCMNSZ en el periodo comprendido entre septiembre de 2014 a diciembre de 2016, que cuentan con resultados de las pruebas de histocompatibilidad pretrasplante y con resultados de las PFH a los 90 días del posoperatorio. Algunos casos, además, contar con el resultado de la biopsia del injerto hepático.

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy en día los receptores de TH se someten a este procedimiento sin antes evaluar la compatibilidad con su donador por medio de las pruebas de histocompatibilidad, pues dichas pruebas no se consideran importantes por los pocos estudios realizados y de los resultados controversiales que se han obtenido en la investigación clínica. Debido a esto aún falta por responder una pregunta importante respecto al trasplante hepático: ¿Es necesario realizar las pruebas de histocompatibilidad en las parejas receptor/donador en protocolo de trasplante hepático, tanto pretrasplante como postrasplante? Además, como las pruebas de histocompatibilidad tienen como objetivo principal caracterizar la presencia y actividad de anticuerpos donador específico en el receptor, ¿Qué importancia tiene la presencia de dichos anticuerpos en la evolución postrasplante de los receptores?

#### 5. OBJETIVOS

##### *General.*

Caracterizar la importancia de realizar las pruebas de histocompatibilidad pretrasplante (PC, ADE) en las parejas receptor/donador en protocolo de TH y determinar el efecto de los ADE pretrasplante con la evolución del receptor postrasplante a un tiempo establecido.

##### *Particulares.*

- Recopilar, organizar y analizar los datos demográficos, los resultados de las pruebas de histocompatibilidad y de las PFH de las parejas en protocolo de TH.
- Caracterizar demográficamente a la población estudiada de receptores de TH.
- Evaluar la relación que existe entre el resultado de la PC pretrasplante con el aumento de los valores de las PFH, la incidencia de rechazo agudo y la tasa de supervivencia a los 90 días postrasplante.
- Evaluar la relación que existe entre la presencia de ADE pretrasplante con el aumento de los valores de las PFH, la incidencia de rechazo agudo y la tasa de supervivencia a los 90 días postrasplante.
- Evaluar la relación que existe entre el tipo de ADE pretrasplante con el aumento de los valores de las PFH, la incidencia de rechazo agudo y la tasa de supervivencia a los 90 días postrasplante.
- Asociar la presencia de títulos elevados de ADE con un mayor riesgo de presentar PFH aumentadas por posible daño al injerto al injerto y rechazo agudo del mismo.

## 6. HIPÓTESIS

Los pacientes con PC positiva y con presencia de ADE pretrasplante están relacionados con una mayor incidencia en el aumento de las PFH por posible daño al injerto y rechazo agudo, así mismo, con una menor tasa de supervivencia postrasplante.

La estimación de los títulos de ADE pretrasplante, mediante unidades de intensidad media de fluorescencia, es necesaria para valorar a los receptores de TH y prestar atención cuando estos son elevados, pudiéndose establecer ciertos valores como indicativos de riesgo.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

El programa de TH del INCMNSZ, desde septiembre de 2014, comenzó a realizar una base de datos con los resultados de las pruebas de histocompatibilidad de rutina utilizados para el trasplante de órganos sólidos (tomando como modelo el trasplante de riñón) en las parejas receptor/donador de TH, como una estrategia para describir y analizar, mediante estudios retrospectivos, el impacto de los resultados de las pruebas de histocompatibilidad frente a la evolución y supervivencia del injerto, y la supervivencia del paciente.

En el INCMNSZ, desde septiembre de 2014 hasta diciembre de 2016 se realizaron 110 trasplantes de hígado en adultos, de los cuales 109 son primer trasplante y uno corresponde a retrasplante. Todos los casos son de donador fallecido.

De los 110 trasplantes hepáticos realizados, a 90 casos se les realizaron pruebas de histocompatibilidad y, de acuerdo a los criterios de inclusión, 79 parejas receptor/donador se incluyeron en el estudio. El estudio es de tipo observacional descriptivo retrospectivo.

Como fuente de la información se consultó la base de datos *online* Labsis®, los expedientes de donación y la base de datos de las pruebas de histocompatibilidad del Laboratorio de Trasplantes del INCMNSZ, y se realizó una nueva base de datos para organizar y almacenar la información.

Para el análisis de los datos se usó el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, IBM 2017) versión 24 para ejecutar las pruebas estadísticas de t de Student,  $\chi^2$  y ANOVA (Análisis de Varianza) de acuerdo a las variables analizadas. El análisis se realizó con un nivel de confianza del 95% y un valor de  $p < 0.05$  fue decisivo en la interpretación de las pruebas estadísticas.

## 8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se seleccionaron las parejas receptor/donador de TH registradas durante el periodo de septiembre de 2014 a diciembre de 2016 con resultados completos de las pruebas de histocompatibilidad, PFH a los 90 días postrasplante, la historia clínica de los pacientes, así como los datos sociodemográficos.

Las pruebas de histocompatibilidad debían tener los resultados de:

- Tipificación de grupo sanguíneo ABO.
- Prueba cruzada linfocitaria (PC) por CDC-AHG.
- Tipificación de HLA por PCR-SSP.
- Panel reactivo de anticuerpos por *single antigen* (%PRA SA).
- Determinación de anticuerpos donador específico (ADE).

Las pruebas de funcionamiento hepático debían tener los resultados de las determinaciones de:

- Bilirrubina total (BT).
- Bilirrubina directa (BD).
- Alanino aminotransferasa (ALT).
- Aspartato aminotransferasa (AST).
- Fosfatasa alcalina (FA).
- Gamma-glutamil transferasa (GGT).

Cabe señalar que el aumento de los valores de las PFH son un indicador de un posible daño al injerto y están directamente relacionadas con la presencia de rechazo agudo temprano. Sin embargo, los valores de las PFH pueden aumentar por otras patologías.<sup>2,3,10,11</sup>

La historia clínica debía contener la información de la hepatopatía que indicaba el TH, el valor de MELD, las complicaciones médicas y quirúrgicas postrasplante y su valor en la clasificación de Clavien, el estado del paciente, la causa de muerte si era el caso, resultados histológicos de la biopsia al injerto, comentarios de las manifestaciones clínicas y tratamiento; así como, datos de sexo y edad de los receptores y donadores.

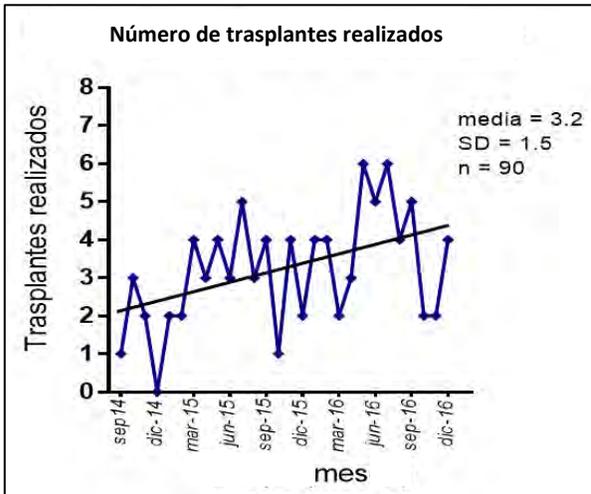
Como criterio de exclusión se definió el incumplimiento de los criterios previos y los retrasplantes.

## 9. RESULTADOS

### 9.1 Estudio descriptivo.

#### *Actividad del INCMNSZ en TH en el periodo de estudio*

Este estudio incluye a los 90 trasplantes realizados en el periodo de estudio, que cuentan con los resultados de las pruebas de histocompatibilidad (N=90). El número de trasplantes realizados mensualmente en el periodo de estudio se muestra en la **Gráfica 1**.



**Gráfica 1.** Línea de tiempo que muestra el número de TH realizados mensualmente en el periodo de estudio. Se observa la tendencia en aumento del número de procedimientos de TH realizados en el

Como el periodo de tiempo que abarca el estudio comprende principalmente los años 2015 y 2016, se analizaron los trasplantes hepáticos realizados por año. En 2015, se realizaron las pruebas de histocompatibilidad en 37 trasplantes, mientras que en 2016 fueron 47 trasplantes. **Tabla 8,a)**

Comparando el promedio mensual de trasplantes realizados en los años 2015 y 2016, se encontró que el promedio mensual de trasplantes realizados en 2016 no incrementó significativamente con respecto a 2015 ( $p=0.134$ ). Para la comparación se utilizó la prueba estadística t de Student para muestras independientes y los resultados se presentan en la **Tabla 8,b)**.

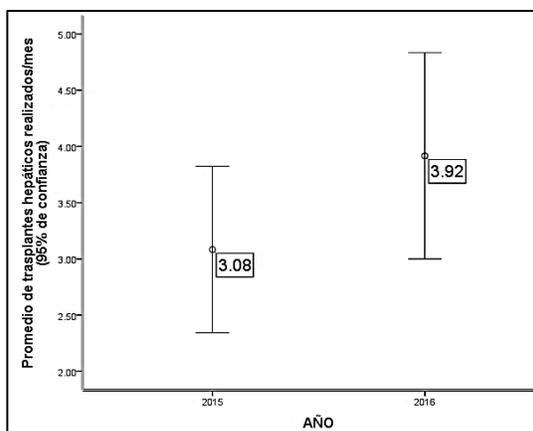
Año	Promedio mensual	SD	Total
2015	3.08	1.16	37
2016	3.92	1.44	47

**a)**

Prueba de Levene	Prueba t de Student
$p$ (valor)	$p$ (valor)
0.565	<b>0.134</b>

**b)**

**Tabla 8. a)** Número de trasplantes hepáticos realizados en 2015 y 2016. La tasa de incremento en el número de procedimientos realizados en 2016 fue de 27.03% con respecto al año anterior. **b)** Resultados la prueba estadística t de Student de la comparación de los promedios mensuales de trasplantes realizados por año.



**Gráfica 2.** Comparación de los promedios mensuales de TH en 2015 y 2016. No ocurre un incremento estadísticamente significativo en la actividad mensual de 2016 con respecto a 2015.

### *Edad de los receptores de TH*

Para los siguientes análisis se toman en cuenta las parejas receptor/donador de acuerdo a los criterios de inclusión. Estas corresponden a 79 parejas a analizar (n=79).

Se analizó la edad de los receptores de TH y se obtuvo la edad promedio por sexo. Los resultados se presentan en la **Tabla 9**.

Comparando estadísticamente la edad promedio entre hombres y mujeres, receptores de TH, se encontró que la edad promedio en ambos grupos no es significativamente diferente ( $p = 122$ ). Por lo tanto, son prácticamente iguales.

Para la comparación se utilizó la prueba estadística t de Student para muestras independientes y los resultados se presentan en la **Tabla 10**.

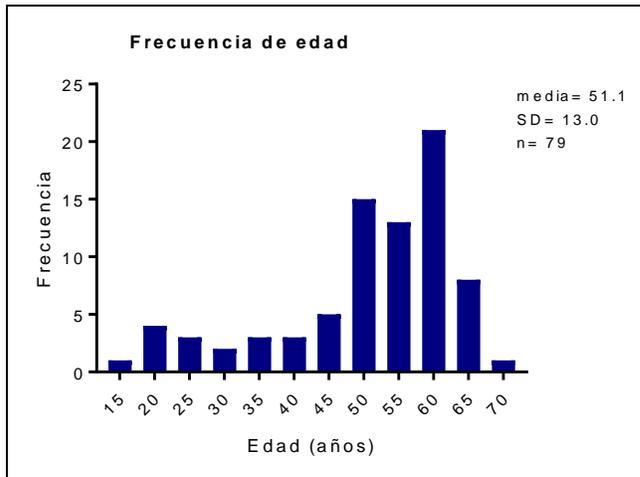
Sexo	N	Edad promedio (años)	SD (años)	Mínimo (años)	Máximo (años)	Rango (años)
Mujeres	41	<u>48.90</u>	15.139	17	68	51
Hombres	38	<u>53.37</u>	9.818	21	67	46
Total	79	51.05	12.973	17	68	51

**Tabla 9.** Datos descriptivos de la edad de los receptores de trasplante hepático. También se describen los rangos de edad en años.

Prueba de Levene	Prueba t de Student
$p$ (valor)	$p$ (valor)
0.002	<b>0.122</b>

**Tabla 10.** Resultado de la prueba estadística t de Student en la comparación de la edad de los receptores de TH. La edad promedio de los receptores femeninos y masculinos son estadísticamente iguales ( $p = 122$ ).

Las edades de los receptores de TH se presentan en la **Gráfica 3**.



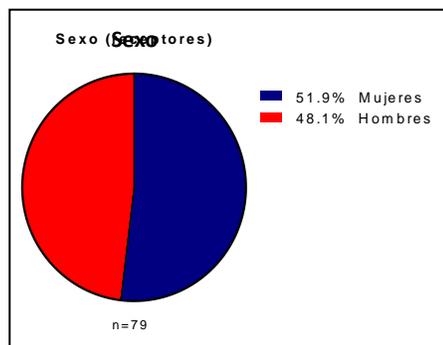
**Gráfica 3.** Edad de los receptores de TH. Se observa que en el INCMNSZ la población de pacientes que más se trasplantan tienen entre 45 y 65 años de edad.

#### Sexo de los receptores de TH

La proporción de hombres y mujeres receptores de TH se presenta en la **Gráfica 4**. Se observa que el TH se realiza con similar frecuencia en ambos grupos y, por ende, se deduce que el TH no es una condición exclusiva de un solo sexo.

Característica	Frecuencia	%	
Sexo	Mujer	41	51.9
	Hombre	38	48.1

**Tabla 11.** Frecuencia de hombres y mujeres sometidos a TH.



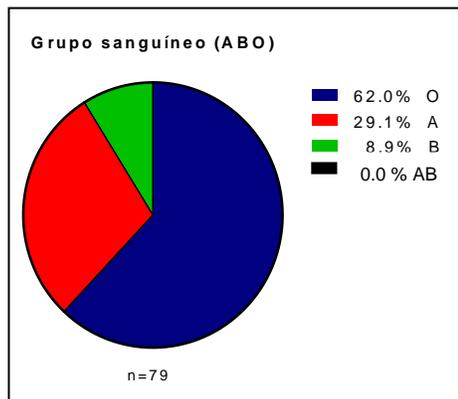
**Gráfica 4.** Proporción de hombres y mujeres de los receptores de TH.

#### Grupo sanguíneo de los receptores de TH

La proporción por grupo sanguíneo ABO de las parejas receptor/donador de TH se presenta en la **Gráfica 5**. Se destaca mayor actividad en pacientes con grupo sanguíneo O (62.0%), seguido del grupo A (29.1%) y grupo B (8.9%). Este comportamiento se relaciona con las frecuencias de grupos sanguíneos que prevalece en la República Mexicana.

Característica	Frecuencia	%	
Grupo sanguíneo	O	49	62.0
	A	23	29.1
	B	7	8.9
	AB	0	0.0

**Tabla 12.** Frecuencias de grupos sanguíneos ABO en la población de estudio de trasplante hepático.



**Gráfico 5.** Proporción de grupos sanguíneos ABO en TH del INCMNSZ.

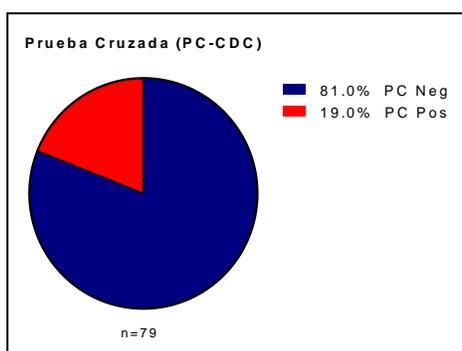
#### *Prueba cruzada linfocitaria por CDC-AHG*

Como se ha mencionado anteriormente, el resultado de la PC no influye en la decisión para realizar un TH como ocurre en el trasplante renal. Por lo tanto, en la población de estudio, se tienen parejas receptor/donador con resultados de PC negativa y PC positiva.

Las frecuencias de los resultados de PC de las parejas receptor/donador de TH se presentan en la **Tabla 13**. Se observa que la mayoría de las parejas presentaron PC negativa (81.0%) y el resto presentaron PC positiva (19.0%), éstas últimas son de interés de estudio por tratarse de un escenario no apto para la realización de un trasplante. La proporción de los resultados de PC se presenta en la **Gráfico 6**.

Característica	Frecuencia	Porcentaje (%)
PC-CDC PC Neg	64	81.0
AHG PC Pos	15	19.0

**Tabla 13.** Frecuencias de los resultados de PC de las parejas receptor/donador.



**Gráfico 6.** Proporción de los resultados de PC de las parejas analizadas en el INCMNSZ.

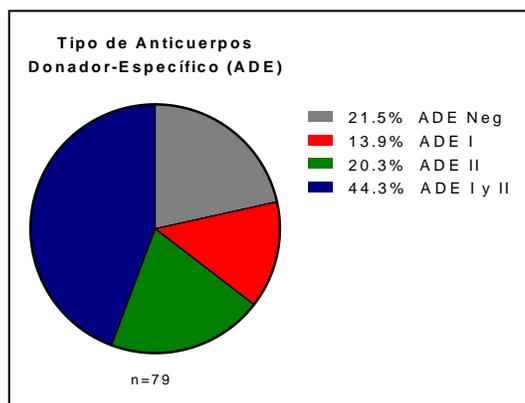
### *Tipo de Anticuerpos Donador-Específico (ADE)*

En este apartado encontramos dos escenarios generales: Receptores de TH con ausencia de ADE pretrasplante (ADE negativo) y receptores con presencia de ADE pretrasplante (ADE positivo). Particularmente, los receptores con ADE positivo pueden presentar ADE contra HLA-Clase I (ADE I), ADE contra HLA-Clase II (ADE II) y contra ambos (ADE I + ADE II o ADE I y II).

Por consiguiente, se exponen las frecuencias de los tipos de ADE pretrasplante encontrados en los receptores de TH en la **Tabla 14**. Los resultados muestran que la mayoría de receptores presentó ADE pretrasplante (78.5%), principalmente con ADE I y II. Lo que resulta ser un grupo de interés de estudio. La proporción de los tipos de ADE se ilustra en la **Gráfica 7**.

Característica	Frecuencia	Porcentaje (%)
ADE Neg	17	21.5
ADE I	11	13.9
ADE II	16	20.3
ADE I y II	35	44.3

**Tabla 14.** Frecuencia de los tipos de ADE pretrasplante de los receptores de TH.



**Gráfica 7.** Proporción de los tipos de ADE de los receptores de TH del INCMNSZ.

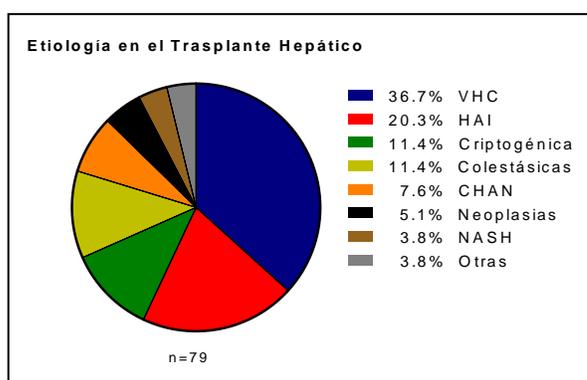
### *Etiología de la enfermedad hepática en los receptores de TH*

Como se mencionó anteriormente, la enfermedad hepática se debe a una variada etiología y su diagnóstico es importante para la indicación de TH. Las frecuencias de las principales etiologías de la enfermedad hepática de los receptores de TH se presentan en la **Tabla 15**.

Se observa que la Hepatitis por VHC es la principal etiología en la indicación de TH en el INCMNSZ (36.7%), seguida por la hepatitis autoinmune (20.3%). Las principales indicaciones de TH en el INCMNSZ se presentan en la **Gráfica 8**.

Etiología	Frecuencia	Porcentaje
VHC	29	36.7
HAI	16	20.3
Criptogénica	9	11.4
Colestásicas	9	11.4
CHAN (alcohólica)	6	7.6
Neoplasias	4	5.1
NASH (no alcohólica)	3	3.8
Otras	3	3.8
Total	79	

**Tabla 15.** Frecuencias de las etiologías en la indicación de TH en el INCMNSZ.



**Gráfico 8.** Principales indicaciones de TH en el INCMNSZ.

## 9.2 Análisis de la importancia de las pruebas de histocompatibilidad.

Este estudio comprende a los receptores de TH de acuerdo a los criterios de inclusión (n=79) y evalúa variables que se han considerado de interés.

Variables independientes:

- PC
- ADE
- Tipo de ADE

Variables dependientes:

- PFH aumentadas a 90 días postrasplante.
- Episodio de rechazo agudo  $\leq$  90 días postrasplante.
- Tasa de supervivencia a 90 días postrasplante.

### Prueba Cruzada Linfocitaria

La población de estudio se dividió en dos grupos con respecto al resultado de la PC: PC negativa y PC positiva. Para cada grupo las variables analizadas fueron: PFH aumentadas, episodios de rechazo agudo y tasa de supervivencia a los 90 días postrasplante.

Se tomó como grupo control a las parejas receptor/donador con PC negativa y como grupo de estudio a las parejas con PC positiva. Los grupos se compararon usando la prueba estadística de  $\chi^2$  y los resultados se presentan en la **Tabla 16**.

VARIABLES	Grupo total (n=79)	PC Neg (n=64)	PC Pos (n=15)	p (valor)
PFH aumentadas, n (%)	32 (40.5)	29 (45.3)	3 (20.0)	< 0.0001
Rechazo agudo, n (%)	4 (5.1)	3 (4.7)	1 (6.7)	0.277
Supervivencia>90D, n (%)	71 (89.9)	59 (92.2)	12 (80.0)	< 0.0001

**Tabla 16.** Comparación de pacientes con PC negativa y pacientes con PC positiva. Existe evidencia estadísticamente significativa de que la PC positiva está relacionada con una menor incidencia de PFH aumentadas y con una menor tasa de supervivencia de los pacientes a los 90 días postrasplante.

### Presencia de ADE pretrasplante

La población de estudio se dividió en dos grupos con respecto a la presencia de ADE pretrasplante: ADE negativo y ADE positivo. Para cada grupo las variables analizadas fueron: PFH aumentadas, episodios de rechazo agudo y tasa de supervivencia a los 90 días postrasplante.

Se tomó como grupo control a los receptores ADE negativo y como grupo de estudio a los receptores ADE positivo. Ambos grupos se compararon con la prueba estadística  $\chi^2$  y los resultados se presentan en la **Tabla 17**.

VARIABLES	Grupo total (n=79)	ADE Neg (n=17)	ADE Pos (n=62)	p (valor)
PFH aumentadas, n (%)	32 (44.3)	7 (41.2)	25 (40.3)	0.807
Rechazo agudo, n (%)	4 (5.1)	1 (5.9)	3 (4.8)	0.702
Supervivencia>90D, n (%)	71 (89.9)	16 (94.1)	55 (88.7)	0.030

**Tabla 17.** Comparación de pacientes ADE negativo y pacientes ADE positivo. Existe evidencia estadísticamente significativa de que la presencia de ADE pretrasplante está relacionada con una menor tasa de supervivencia de los receptores a los 90 días postrasplante.

### *Tipo de ADE pretrasplante*

De la población de estudio se consideraron los casos de los pacientes con presencia de ADE pretrasplante para buscar alguna asociación por tipo de ADE: ADE I, ADE II y, ADE I y II. Para cada grupo las variables analizadas fueron: PFH aumentadas, episodios de rechazo agudo y tasa de supervivencia a los 90 días postrasplante.

Los grupos se compararon con la prueba estadística de  $\chi^2$  de homogeneidad y los resultados se presentan en la **Tabla 18**.

Variables	Grupo total (n=62)	ADE I (n=11)	ADE II (n=16)	ADE I y II (n=35)	<i>p (valor)</i>
PFH aumentadas, <i>n (%)</i>	25 (48.1)	6 (60.0)	11 (73.3)	8 (29.6)	0.018
Rechazo agudo, <i>n (%)</i>	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (5.7)	0.709
Supervivencia>90D, <i>n (%)</i>	55 (88.7)	10 (90.9)	16 (100.0)	29 (82.9)	0.193

**Tabla 18.** Comparación de los tipos de ADE pretrasplante en receptores ADE positivo. Existe evidencia estadísticamente significativa de que la presencia de ADE II pretrasplante está relacionada con el aumento de los valores de PFH a los 90 días postrasplante. Receptores con ADE I y II pretrasplante presentan menor tasa de supervivencia a 90 días postrasplante, sin embargo, esta asociación no es estadísticamente significativa.

### **9.3 Análisis de los valores de Intensidad Media de Fluorescencia (MFI) de los ADE pretrasplante.**

#### *Valores máximos de MFI de los ADE pretrasplante en pacientes con ADE I y con ADE II.*

Con el objetivo de evaluar el efecto de los títulos de los ADE pretrasplante en la alteración de las PFH, presencia de rechazo agudo y en la tasa de supervivencia de los pacientes a los 90 días postrasplante, se recolectaron los datos de los valores máximos de MFI de los ADE pretrasplante tanto de los pacientes con ADE I como de los pacientes con ADE II.

Factores (variables independientes):

- Tipo de ADE (ADE I y ADE II)
- PFH
- Rechazo agudo
- Tasa de supervivencia

Variable dependiente cuantitativa:

- Valores máximos de MFI de los ADE pretrasplante

Se empleó la prueba estadística de ANOVA para el análisis de los valores máximos de MFI de los ADE pretrasplante y los resultados se presentan en la **Tabla 19**.

ANOVA. *Variable dependiente*: MFI máxima

Variables	Valores	Etiqueta de valor	N	MFI máx (media)	$\rho$ (valor)
ADE (Tipo)	1.00	ADE I	11	5157.1	0.143
	2.00	ADE II	16	3326.1	
Rechazo agudo	0.00	Sin rechazo	26	3546.7	0.002
	1.00	Con rechazo	1	17731.0	
PFH	0.00	Normales	8	1373.0	0.033
	1.00	Aumentadas	19	5208.5	
Supervivencia	0.00	Vivo	26	4152.9	0.174
	1.00	Finado	1	1969.0	

**Tabla 19.** ANOVA de los valores máximos de MFI de los ADE pretrasplante en pacientes con ADE I y pacientes con ADE II. Existe evidencia estadísticamente significativa de que los valores máximos promedio de MFI de los ADE pretrasplante son diferentes entre los grupos de los factores: rechazo agudo y PFH a los 90 días postrasplante.

## 10. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El presente trabajo es un primer estudio y análisis de los resultados de la implementación de las pruebas de histocompatibilidad pretrasplante y su relación con los resultados de las PFH y resultados de biopsia del injerto (en algunos casos) a los 90 días postrasplante de los receptores de TH del INCMNSZ.

A través de una propuesta del departamento de Trasplantes y con la inquietud de evaluar la importancia de las pruebas de histocompatibilidad en la evolución postrasplante de los receptores de TH del instituto, se acordó el inicio de la realización de estas pruebas. Esta nueva indicación nace a partir de los pocos y controversiales estudios realizados a nivel mundial<sup>38</sup>. En México y Latinoamérica, por otra parte, aún no se han realizado estudios en este tema.

Como se mencionó, a partir de septiembre de 2014 en el laboratorio de histocompatibilidad del departamento de Trasplantes del INCMNSZ se comenzaron a realizar las pruebas de histocompatibilidad en las parejas receptor/donador de TH, tomando como modelo el protocolo de trasplante renal. Cabe señalar que, en el periodo de tiempo previo, no se habían realizado las pruebas antes mencionadas por considerarse de bajo impacto en el TH.

El Laboratorio de Histocompatibilidad del INCMNSZ es el primer centro, a nivel nacional, donde se han comenzado a realizar dichas pruebas como parte del programa de TH.

### 10.1 Estudio demográfico.

Actividad del INCMNSZ en TH.

En el periodo de estudio el promedio mensual de trasplantes realizados fue de  $3.21 \pm 1.50$  trasplantes. (**Gráfica 1**).

En el año 2015 se realizaron 37 trasplantes con un promedio mensual de  $3.08 \pm 1.16$  trasplantes y, en 2016, 47 trasplantes con un promedio mensual de  $3.92 \pm 1.44$  trasplantes. El número de trasplantes realizados en 2016 aumentó en un 27.03% con respecto al año anterior y el promedio mensual de trasplantes realizados en 2016 aumentó en un 27.27% con respecto al año anterior. (**Tabla 8,a**).

Aunque se observó un incremento del 27.03% en el número de trasplantes hepáticos realizados en 2016 con respecto al 2015, el incremento en el promedio mensual de trasplantes realizados en 2016 ( $3.92 \pm 1.44$ ) no es estadísticamente significativo a los practicados en 2015 ( $3.08 \pm 1.16$ ),  $p = 0.134$ . (**Tabla 8**).

Edad

La edad promedio de los receptores de TH es de  $51.05 \pm 12.97$  años, donde la edad promedio en mujeres es de  $48.90 \pm 15.14$  años y de los hombres,  $53.37 \pm 9.82$  años. (**Tabla 9**).

Al comparar la edad promedio entre mujeres y hombres se observa que no existe diferencia estadísticamente significativa,  $p = 0.122$ . Por lo tanto, la edad promedio de los receptores de TH es prácticamente igual tanto en hombres como en las mujeres. (**Tabla 10**).

Así también, se observa que la mayoría de los TH se realizan en pacientes entre los 45 y 65 años de edad, que corresponde a una población adulta madura. (**Gráfica 3**).

#### Sexo

En relación al sexo de los receptores de TH, las mujeres representan el 51.9% y los hombres, 48.1%. Prácticamente, el TH no es un procedimiento exclusivo de un solo sexo y se indica tanto en hombres como en mujeres. (**Tabla 11, Gráfica 4**).

Por lo tanto, las hepatopatías que conllevan a TH no discriminan por el sexo de los pacientes y, de esta manera, tanto hombres como mujeres pueden llegar a desarrollar enfermedad hepática y, en cierto momento, requerir de un trasplante.

#### Grupo sanguíneo

En el grupo de estudio, todos los receptores son del mismo grupo sanguíneo que sus donadores respectivos.

Se observa una mayor proporción de parejas receptor/donador con grupo sanguíneo O (62.0%), le siguen parejas con grupo sanguíneo A (29.1%) y, finalmente parejas con grupo sanguíneo B (8.9%). En el grupo de estudio no se tienen parejas con grupo sanguíneo AB. La proporción por grupo sanguíneo ABO de las parejas receptor/donador de trasplante hepático corresponde a las frecuencias que se presentan en la población mestiza mexicana. (**Tabla 12, Gráfica 5**).

#### Prueba cruzada linfocitaria

En el grupo de estudio se cuentan con parejas receptor/donador con resultados de PC negativa y PC positiva. Se encontró una mayor proporción de parejas con PC negativa (81.0%) con respecto a las parejas con PC positiva (19.0%). (**Tabla 13**).

Es importante destacar que el número de receptores con TH que presentaron PC positiva es considerable y, como se ha mencionado, una PC positiva contraindica un trasplante. Por esta razón, las parejas con PC positiva son motivo de interés clínico para estudiar su evolución postrasplante.

#### Anticuerpos Donador-Específico

La determinación de ADE pretrasplante permite una estimación del título de los anticuerpos anti HLA en contra del donador presentes en la circulación sanguínea del receptor, así como también, conocer la especificidad de dichos anticuerpos. Estos anticuerpos son de importancia clínica en trasplante renal, pues están asociados a rechazo humoral temprano del injerto<sup>43</sup>.

En contraste, la presencia de ADE en receptores de TH no tiene la misma importancia que en el trasplante renal porque se considera al hígado como un órgano con capacidad autoprotectora y, además, aún existen controversias en cuanto al efecto de los ADE en el injerto hepático.<sup>45</sup>

En el grupo de estudio se encontró que el 78.5% de los pacientes que recibieron un TH presentaban algún tipo de ADE previo al trasplante. Específicamente, 44.3% de los pacientes presentaban ADE anti HLA de Clase I y Clase II; 20.3% con ADE anti HLA Clase II y 13.9% con ADE anti HLA de Clase I. El 21.5% de los pacientes analizados no presentaron ADE pretrasplante. (**Tabla 14, Gráfica 7**).

#### Etiología

En la actualidad, la hepatitis viral es la indicación más frecuente para el TH en adultos y comprende casi una tercera parte de las indicaciones de trasplante, siendo la hepatitis C la indicación más frecuente.<sup>46</sup>

En la población de estudio se encontró que poco más de la tercera parte de las indicaciones de trasplante hepático corresponde a hepatitis C (VHC, 36.7%), como se ha reportado en otros estudios<sup>46</sup>. La segunda indicación más frecuente es la hepatitis autoinmune (HAI) con 20.3% y, el tercer lugar lo ocupan las enfermedades colestásicas como la CBP, CEP y la CBS; junto con la enfermedad hepática criptogénica con 11.4% de los casos. (**Tabla 15, Gráfica 8**).

Otras afecciones como la CHAN (cirrosis alcohólica), las neoplasias (CHC y el hemangioendotelioma epiteloide) y NASH (cirrosis no alcohólica) también son indicación de trasplante hepático. **Tabla 15**.

Actualmente, la CHAN ha dejado de ser la etiología principal de la indicación de TH como ocurría hace varios años.<sup>20,46</sup>

## 10.2 Importancia de las pruebas de histocompatibilidad en el TH.

#### Efecto de la PC en el TH.

La población de estudio se dividió en dos grupos con respecto al resultado de la PC: PC negativa y PC positiva. Para el análisis estadístico se tomó como grupo control a las parejas receptor/donador con PC negativa y como grupo de estudio a las parejas con PC positiva.

Se encontró que la supervivencia a los 90 días postrasplante de los pacientes que presentaron PC positiva (80.0%) es menor con respecto a los pacientes con PC negativa (92.2%),  $p < 0.0001$ . Además, el aumento de los valores de las PFH a los 90 días postrasplante es menos frecuente en los pacientes con PC positiva (20.0%) con respecto a los pacientes con PC negativa,  $p < 0.0001$ . (**Tabla 16**).

Aunque los casos de rechazo agudo en TH son raros, llegan a presentarse principalmente en las primeras semanas postrasplante<sup>30,47-49</sup>. Se encontró que la incidencia de rechazo agudo en pacientes con PC positiva es de 6.7% y de los pacientes con PC negativa es de 4.7%. Por lo tanto, se comparó la incidencia de rechazo agudo en los dos grupos y no se encontró evidencia estadísticamente significativa para señalar que los pacientes con PC positiva tengan mayor incidencia de rechazo agudo. (**Tabla 16**).

#### Efecto de los ADE pretrasplante en el TH.

La población de estudio se dividió en dos grupos: pacientes con ADE pretrasplante (ADE positivo) y pacientes sin ADE pretrasplante (ADE negativo), y se evaluó el efecto de la presencia de ADE en el aumento de los valores de PFH, en la incidencia de rechazo agudo y en la tasa de supervivencia a los 90 días postrasplante.

Para el estudio estadístico, el grupo de los pacientes con ADE positivo (grupo de estudio) se comparó con el grupo de pacientes con ADE negativo (grupo control) de acuerdo a las variables analizadas.

Se encontró que la tasa de supervivencia a los 90 días postrasplante de los pacientes con ADE negativo fue de 94.1% y de los pacientes con ADE positivo, de 88.7%. Por lo tanto, de acuerdo a los resultados y al análisis estadístico comparativo, la tasa de supervivencia de los pacientes con ADE negativo es significativamente más alta respecto a la tasa de supervivencia de los pacientes con ADE positivo,  $p = 0.030$ . (**Tabla 17**).

Por otro lado, la incidencia de rechazo agudo en los pacientes con ADE positivo (4.8%) no fue significativamente diferente a la incidencia en los pacientes con ADE negativo (5.9%),  $p = 0.702$ . Así mismo, la presencia de valores aumentados de las PFH a los 90 días postrasplante en los pacientes con ADE positivo (40.3%) no fue significativamente diferente a los pacientes con ADE negativo (41.2%),  $p = 0.807$ . (**Tabla 17**).

Es decir, la incidencia de rechazo agudo y del aumento de los valores de las PFH a los 90 días postrasplante es independiente a la presencia de ADE.

#### Efecto del tipo de ADE pretrasplante en el TH.

Entre los pacientes con ADE positivo se tienen pacientes que presentaron: ADE I, ADE II y ambos (ADE I y II). Para estos grupos se evaluó el aumento de PFH, la incidencia de rechazo agudo y la tasa de supervivencia a los 90 días postrasplante y se compararon entre ellos.

Se encontró que los pacientes con ADE II pretrasplante están más relacionados con la incidencia en el aumento de las PFH (73.3% de casos) con respecto a los demás grupos,  $p = 0.018$ . Además, un dato importante que se observa es la baja incidencia en el aumento de los valores de las PFH en los pacientes con ambos tipos de ADE (29.6%) y representa un importante tema de estudio a futuro. (**Tabla 18**).

### 10.3 Importancia de los valores de MFI de los ADE pretrasplante.

La determinación de ADE es una prueba semicuantitativa que asigna valores de intensidad de fluorescencia media (MFI) como una estimación de los títulos de los ADE encontrados. Con esta información se realizó un estudio usando los valores máximos de MFI de los ADE pretrasplante de los pacientes con ADE I y pacientes con ADE II con el objetivo de analizar los títulos estimados de

anticuerpos de acuerdo a su tipo (ADE I, ADE II) y su relación con el estado de las PFH, con la incidencia de rechazo agudo y con la tasa de supervivencia de los pacientes a los 90 días postrasplante.

Se encontró que el promedio de los valores máximos de MFI en los pacientes con ADE I (5157.1) no es significativamente distinto al promedio de los pacientes con ADE II (3326.1),  $p = 0.143$ . Es decir, los títulos estimados de los ADE se presentan prácticamente en la misma cantidad independientemente de su tipo. (**Tabla 19**).

Con respecto a la incidencia de rechazo agudo en los receptores de TH, el valor máximo promedio de MFI en los pacientes con episodio de rechazo agudo (17731.0) fue significativamente superior al valor máximo promedio de MFI de los pacientes sin episodio de rechazo agudo (3326.1),  $p = 0.002$ . Es decir, los ADE pretrasplante con valores de MFI elevados ( $MFI \geq 17731$ ) están asociados a una mayor incidencia de episodios de rechazo agudo. (**Tabla 19**).

Por otro lado, el promedio máximo de MFI de los ADE en los pacientes con PFH aumentadas (5208.5) fue significativamente superior al valor máximo promedio de MFI de los ADE en los pacientes con PFH normales (1373.0),  $p = 0.033$ . Es decir, los ADE pretrasplante con  $MFI \geq 5208.5$  predisponen una mayor incidencia de PFH aumentadas postrasplante por daño al injerto. (**Tabla 19**).

Finalmente, se encontró que la tasa de supervivencia de los receptores de TH es independiente de los títulos de ADE pretrasplante,  $p = 0.174$ . (**Tabla 19**).

De acuerdo a los resultados obtenidos la determinación de ADE se debe implementar como una prueba de monitoreo de los receptores de TH, tanto pretrasplante como postrasplante, con el objetivo de prevenir complicaciones postrasplante como el daño al injerto e incluso el rechazo del mismo.

En resumen:

1. El número total de los trasplantes hepáticos realizados en 2016 aumentó 27.03% con respecto al año anterior y el promedio mensual de trasplantes realizados en 2016 aumentó 27.27% con respecto al año anterior.
2. El promedio mensual de trasplantes hepáticos realizados en el periodo de estudio fue de  $3.21 \pm 1.50$  trasplantes.
3. El promedio mensual de trasplantes hepáticos realizados en 2016 fue de  $3.92 \pm 1.44$  trasplantes, y en 2015 de  $3.08 \pm 1.16$  trasplantes. El incremento en los trasplantes hepáticos realizados mensualmente en 2016 no es estadísticamente significativo.
4. La edad promedio de los receptores de TH es de  $51.05 \pm 12.97$  años, donde la edad promedio en mujeres corresponde a  $48.90 \pm 15.14$  años, y en hombres a  $53.37 \pm 9.82$  años.
5. La mayoría de los receptores de TH tienen entre 45 y 65 años de edad.
6. La indicación de TH en pacientes con enfermedad hepática es independiente al sexo del paciente. Es decir, tanto hombres como mujeres pueden llegar a desarrollar enfermedad hepática y, en cierto momento, requerir de un TH.
7. La mayoría de los receptores de TH son grupo sanguíneo O, le siguen A, B y AB, con menor frecuencia respectivamente.
8. El 19.0% de la población de estudio presentaron PC positiva.
9. El 78.5% de los pacientes receptores de trasplante hepático presentaron ADE pretrasplante, en su mayoría con ADE Clase I y II (44.3%).
10. La indicación principal de TH es la hepatitis C (36.7%) y representa más de la tercera parte de las indicaciones. La segunda indicación más frecuente es la hepatitis autoinmune (20.3%).
11. La tasa de supervivencia a los 90 días postrasplante de los receptores con PC positiva (80.0%) es menor con respecto a los pacientes con PC negativa (92.2%). Por lo tanto, la PC positiva predispone una supervivencia menor de los receptores de TH.
12. La tasa de supervivencia de los pacientes a los 90 días postrasplante en pacientes con ADE pretrasplante (88.7%) es menor con respecto a los pacientes sin ADE pretrasplante (94.1%). Por lo tanto, la presencia de ADE pretrasplante predispone una supervivencia menor de los receptores de TH.
13. La presencia de ADE Clase II pretrasplante en los receptores de TH están asociados a una mayor incidencia del aumento de los valores de las PFH postrasplante (73.3%) y, por lo tanto, a un posible daño al injerto.
14. Los receptores de TH con ADE pretrasplante con valores de MFI  $\geq 17731.0$  son susceptibles a presentar episodios de rechazo agudo del injerto.
15. Los receptores de TH con ADE pretrasplante con valores de MFI  $\geq 5208.5$  presentan una mayor incidencia en el aumento de las PFH postrasplante por posible daño al injerto.

## 11. CONCLUSIONES

1. Es necesario realizar las pruebas de histocompatibilidad en las parejas receptor/donador en protocolo de TH, tanto pretrasplante como postrasplante.
2. El resultado de la PC es necesario para el pronóstico del TH por detectar la incompatibilidad en la pareja receptor/donador que se traduce en una menor supervivencia del receptor y en el aumento de las PFH por posible daño al injerto. Sin embargo, no predispone el rechazo agudo y mucho menos un rechazo hiperagudo, como el caso del trasplante renal.
  - i. La PC positiva está relacionada significativamente con una tasa de supervivencia menor de los receptores de TH.
  - ii. En contraste, se encontró que la PC positiva está asociada a una menor incidencia al aumento de los valores de las PFH postrasplante.
3. La determinación de ADE es una prueba que permite identificar y estimar los títulos de dichos anticuerpos anti HLA para el monitoreo pretrasplante, así como también, el monitoreo postrasplante para el seguimiento de los pacientes. Los títulos elevados de ADE están asociados al aumento de los valores de PFH postrasplante por posible daño al injerto. En casos más graves, se llega a presentar rechazo agudo por los elevados títulos de ADE.
  - i. La evidencia estadística muestra que la presencia de ADE pretrasplante está relacionada significativamente con una tasa de supervivencia menor de los receptores postrasplante.
  - ii. Particularmente, la presencia de ADE II pretrasplante está relacionada significativamente con el aumento de los valores de PFH postrasplante. Además, cuando los pacientes presentan ambos tipos de ADE (ADE I y II) pretrasplante se observa que la tasa de supervivencia postrasplante disminuye, sin embargo, este comportamiento no es estadísticamente significativo.
4. Valores elevados de MFI de los ADE pretrasplante están asociados significativamente con la incidencia de rechazo agudo y el aumento de los valores de las PFH postrasplante:
  - i. Con respecto a la incidencia de rechazo agudo en los receptores de TH: los ADE pretrasplante con  $MFI \geq 17731.0$  están asociados a una mayor incidencia de episodios de rechazo agudo.
  - ii. Con respecto al aumento de los valores de las PFH por posible daño al injerto de los receptores de TH: los ADE pretrasplante con  $MFI \geq 5208.5$  predisponen a una mayor incidencia de PFH aumentadas postrasplante.

## **PERSPECTIVAS Y SUGERENCIAS**

1. Realizar PRA para la determinación de los títulos de ADE postrasplante cada determinado tiempo para el monitoreo del paciente. Se propone cada dos meses.
2. Cuando los valores de MFI de los ADE detectados en el paciente sean elevados y, además, las PFH tengan valores aumentados, considerar la indicación de biopsia del injerto hepático para confirmar el daño al mismo.
3. Monitorear periódicamente los títulos de ADE y las PFH en los receptores de trasplante hepático.
4. Dar seguimiento especial para los receptores trasplantados con PC positiva toda vez que este resultado predispone una menor tasa de supervivencia del paciente.
5. Sugerir la implementación de XMFC en lugar de la PC-CDC-AHG por su alta sensibilidad.
6. Realizar las modificaciones necesarias en el Programa de Trasplante Hepático del INCMNSZ para integrar los hallazgos encontrados en este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barret, Kim E.; Barman, Susan M.; Boitano, Scott; Brooks, Heddwen L. Ganong's Review of Medical Physiology. 24<sup>a</sup> edition, 2012 by The McGraw-Hill Companies, Inc. Pp. 453, 509.
2. Villalobos, José J.; Et. al. Gastroenterología. 6<sup>a</sup> edición, 2012 by Mendez Editores. Pp. 597-659
3. González, Álvaro. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 2010 Elsevier España S. L. Pp. 221-233.
4. MacSween, R.N.M., Desmet, V.J., Roskams, T., Scothorne, R.J. Developmental anatomy and normal structure. In: MacSween, R.N.M., et. al. *Pathology of the liver*. 5th ed. London, Churchill Livinstone; 2006: 1-66.
5. de Haro, Fernando; et. al. *Gastrotrilogía I "Patología hepatobiliar y pancreática de la A a la Z" y XXXVI Curso de Hígado y Páncreas «Dr. Francisco Esquivel Rodríguez»*. Publicación oficial de la Asociación Mexicana de Gastroenterología A. C. 1<sup>a</sup> ed., 2016; pp. 38-43
6. Keeffe, Emmet B. Insuficiencia hepática aguda. *Rev Gastroenterol* 2005; 70(1): 56-62.
7. Carrillo-Esper, R. et al. Insuficiencia hepática aguda. Conceptos actuales. *Rev Invest Medica Sur Mex* 2012; 19 (2): 76-87.
8. <https://medicinainterna.wikispaces.com/> (consultado: 15/may/2017).
9. Guía de referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia hepática crónica. *Consejo de Salubridad General*. Núm. Reg.: IMSS-038-08.
10. Fernando-Daza, Eduardo; et al. Aproximaciones al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. *Medicina & Laboratorio* 2008; 14(11,12): 533-546.
11. [www.spinreact.com.mx](http://www.spinreact.com.mx) (consultado: 15/may/2017).
12. Abbas Abul K.; et. al. Inmunología celular y molecular. Ed. 2012; Elsevier España. Pp. 365-388
13. Janeway Ch. A. Travers P. Walport M. Shlomchik M.J. Ed. 2003 "Inmunología "El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad.
14. Barquera-Lozano, Rodrigo; El papel de la genética de poblaciones en la inmunología del trasplante en México. *Gaceta Médica de México* 2012; 148: 52-67.
15. Fraga-Rivas, E.; et. al. *Inmunosupresión en el trasplante hepático*. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30(supl 1): 70-77.
16. Díaz G., C. Mecanismos de acción de los fármacos inmunosupresores. *Revista Chilena de Reumatología* 2008; 24(2): 73-88.
17. de-Leo-Cervantes, C. Pruebas de histocompatibilidad en el programa de trasplantes. *Rev Invest Clín* 2005; 57(2): 142-146.

18. Contreras JL, et. al. Trasplante hepático: consideraciones generales. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68 (supl 2): 7-18.
  19. Aguirre J, et. al. Indicaciones de trasplante hepático. *Rev Invest clin* 2014; 66(6): 534-546.
  20. Santiago EA, Ruiz JO. Trasplante de órganos. 2ª Ed. JGH Editores: Pp. 6-13, 748-769.
  21. Protocolo de trasplante hepático. *Departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" 2017.*
  22. Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA).  
[http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante\\_estadisticas.html](http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html) (consultado: 28/jun/2017).
  23. Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes (SIRNT).  
[http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/190921/Informe\\_anual\\_2016.pdf](http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/190921/Informe_anual_2016.pdf) (consultado: 28/jun/2017).
- Para la justificación:
- 24.. Lucey MR. Liver Transplantation: An overview. *Liver Transplantation*. Michael R. Lucey, James Neuberger & Abraham Shaked. Landes Bioscience 2003; 1-4.
  25. Centro Nacional de Trasplantes. Sistema de Información del Registro Nacional de Trasplantes. Informe Anual de Donación y Trasplantes 2016.
  26. Thuluvath P, Guidinger M, Fung J, Johnson L, Rayhill S, Pelletier S. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010; 10(4 Pt 2): 1003-19.
  27. Van Thiel D, Makowka L, Starzl T. Liver transplantation: where it's been and where it's going. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17(1): 1-18.
  28. Bermejo J, Ontañón J. Rechazo en trasplante hepático: histopatología e inmunología. En Álvarez R. Inmunología del trasplante hepático. 1997; Pp. 262-270.
  29. Wiesner R, Ludwig J, Van Hoek B, Krom R. Current concepts in cell-mediated hepatic allograft rejection leading to ductopenia and liver failure. *Hepatology* 1991; 14(4 Pt 1): 721-729.
  30. Starzl T, Marchioro T, Vonkaulla K, Hermann G, Brittain R, Waddell W. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-676.
  31. Fisher L, Henley K, Lucey M, Acute cellular rejection after liver transplantation: variability, morbidity, and mortality. *Liver Transpl Surg* 1995; 1(1):10-15.
  32. Bird G, Friend P, Donaldson P, O'Grady J, Portmann B, Calne R, et al. Hyperacute rejection in liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 1989; 21(4): 3742-3744.
  33. Lai Q, Pinheiro R, Levi Sandri G, Spoleitini G, Melandro F, Guglielmo N, et al. Laparoscopy in liver transplantation: the future has arrived. *HPB Surg* 2012; 2012: 148387.
  34. Maggard M, Goss J, Ramdev S, Swenson K, Busuttil R. Incidence of acute rejection in African-American liver transplantation recipients. *Transplant Proc* 1998; 30(4): 1492-1494.

35. Neuberger J, Adams D. What is the significance of acute liver allograft rejection? *J Hepatol* 1998; 29(1): 143-150.
36. Neuberger J, Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg* 1999; 5(4 Suppl. 1): S30-S36.
37. Park K, Bensen R, Lu B, Nanda P, Esquivel C, Cox K. Geographical rural status and health outcomes in pediatric liver transplantation: an analysis of 6 years of national United Network of Organ Sharing Data. *J Pediatr* 2013; 162(2): 313-318.
38. Taner T, Stegall MD, Heimbach JK. Antibody-mediated rejection in liver transplantation: current controversies and future directions. *Liver Transpl* 2014; 20(5): 514-527.
39. United Network for Organ Sharing (UNOS). Disponible en: <http://www.unos.org/> (consultado: 29/may/2017).
40. López Horos M, Ruiz San Millán JC, San Segundo Arribas D, Rodrigo Calabria E, Ramon Alonso I. Inmunobiología del Trasplante. Estudios inmunológicos del donante y del receptor del trasplante renal. *Nefrología* 2012; 7(1): 669-682. Disponible en: [goo.gl/xMcSRY](http://goo.gl/xMcSRY)
41. <http://www.hepatologia.org.mx/>: [goo.gl/xMcSRY](http://goo.gl/xMcSRY) (consultado: 29/may/2017).
42. Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *American Journal of Transplantation* 2003; 3: 665-673.
43. Gebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-transplant assesment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. risk. *American Journal of Transplantation* 2003; 3(12): 1488-1500.
44. Rose ML. Role of MHC and non-MHC alloantibodies in graft rejection. *Lippincott Williams & Wilkins, Inc.* 2004; 9: 16-22.
45. De l' Hortet AC, Takeishi K, Guzman-Lepe J, et al. Liver-regenerative transplantation: regrow and reset. *American Journal of Transplantation* 2016; 16(6): 1688-1696.
46. Belle SH, Beringer KC, Detre KM. Recent findings concerning liver transplantation in the United States. *Clinical Transplants* 1996: 15-29.
47. Wiesner RH, Ludwig J, Krom RA, Hay JE, van Hoek B. Hepatic allograft rejection: new developments in terminology, diagnosis, prevention, and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 69-79.
48. Wiesner RH. Advances in diagnosis, prevention, and management of hepatic allograft rejection. *Clin Chem* 1994; 40: 2174-2185.
49. Wiesner RH, Batts KP, Krom RA. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transplant Surg* 1999; 5: 388-400.
50. <https://www.researchgate.net/>: [goo.gl/xMcSRY](http://goo.gl/xMcSRY) (consultado: 04/jun/2017).
51. Bernardi M, Gitto S, Biselli M, The MELD score in patients awaiting liver transplant: strenghts and weaknesses. *J Hepatol* 2011; 54(6): 1297-1306.

52. Academia Nacional de Medicina de México. Simposio: Visión actual del trasplante hepático. Dr. Mario Vilatobá. *Videoteca* noviembre 2016. Disponible en: <http://www.anmm.org.mx/multimedia/videoteca>
53. Goggin R, Geiselhart L. Antibody screening beyond tears. *ASHI Quarterly* 2003; 27(2): 70-4.
54. Merion RM, Schaubel DE, Dysktra DM, et al. The survival Benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5(2): 307-313.
55. Poynard T, et. al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5 years survival. Multi centre group. *J Hepatol* 1999; 30(6): 1130-1137.
56. Burra P, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010; 10(1): 138-148.
57. Yalamanchili K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2010; 16(4): 431-439.
58. Rowe IA, et al. The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single center experience. *Transpl Int* 2008; 21(5):459-465.
59. Kemmer N, et al. Alpha 1 antitripsyn deficiency: outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40(5): 1492- 1494.
60. O'Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol* 2014; 60(3): 663-670.
61. Bernal W, et al. Lessons from look back in acute liver failure? A single center experience of 3,300 patients. *J Hepatol* 2013; 59(1): 74-80.
62. Germani G, et al. Liver Transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012; 57(2): 288-296.
63. Mathurin P, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *New Eng J Med* 2011; 365(19): 1790-800.
64. Chen Z, et al. A single institution experience with living donor liver transplantation for acute on crhonic hepatitis B liver failure. *Hepatogastroenterology* 2011; 58(109): 1267-1273.
65. Duan BW, Liver transplantation in acute on chronic liver failure patients with high model for end stage liver disease (MELD) scores: a single center experiences of 100 consecutives cases. *J Surg Res* 2013; 183(2): 936-943.
66. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Transplant annual data reports 2012. Disponible en: <http://optn.transplat.hrsa.gov/>.
67. Fallon MB, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepato-pulmonary síndrome. *Liver Transpl* 2006; 12(supl. 3): S128-S136.
68. Hassoun Z, et al. Preliminary experiences with liver transplantation in selected patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11(4): 909-921.

69. Houben KW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease: a systematic review. *Liver Transplant Surg* 1999; 5(2): 91-95.
70. van Keimpema L, et al. Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study. *Transpl Int* 2011; 24(12): 1239-1245.
71. Norlén O, et al. Indication for liver transplantation in Young patients with small intestinal NET is rare? *World J Surg* 2014; 38(3): 742-747.
72. Starzl TE, et al. Liver transplantation (2). *N Engl J Med* 1989; 321: 1092-1099.
73. Keeffe EB, Liver transplantation at the millennium: past, present, and future. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 241-255.