



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**“RECURRENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES POSTERIOR AL
TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO”**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTA
DRA. ERIKA FARIDE RODRIGUEZ AGUILAR**

**TUTOR DE TESIS:
DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ**

**PROFESOR TITULAR:
DR. MIGUEL ANGEL VALDOVINOS DÍAZ**

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2018





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.

Autorización de tesis:

"RECURRENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES POSTERIOR AL TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO"



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Miguel Angel Valdovinos Díaz

Profesor titular del curso de especialización en Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Jefe del departamento de Gastroenterología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Ignacio García Juárez

Profesor adscrito al servicio de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Tutor de tesis

ÍNDICE

01.- MARCO TEÓRICO	4
02.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
03.- JUSTIFICACIÓN	13
04.- HIPOTESIS	14
05.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO	15
06.- METODOLOGÍA	16
07.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
08.-RESULTADOS	17
09.-DISCUSIÓN	24
10.-CONCLUSIONES	26
11.- BIBLIOGRAFÍA	28

1) MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN:

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en algunas ocasiones en pacientes con falla hepática aguda o hepatopatía crónica.¹ Las enfermedades autoinmunes del hígado constituyen la tercera causa más común de indicación de trasplante hepático a nivel mundial.² En México las causas más frecuentes de trasplante hepático son: infección crónica por virus hepatitis C, consumo de alcohol y en tercer lugar las enfermedades autoinmunes con sobrevida a 1 y 5 años de 90% y 85% respectivamente. Entendemos por enfermedades autoinmunes hepáticas a la Hepatitis Autoinmune, la Colangitis Biliar Primaria (CBP), la Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) y los síndromes por sobreposición. La indicación de trasplante en estos padecimientos es por hepatopatía crónica en etapa terminal, hepatocarcinoma, síntomas intratables y pacientes con hepatitis autoinmune que se presentan con falla hepática aguda o no responden a tratamiento con esteroides².

Los resultados posteriores al trasplante son buenos, con tasas de sobrevida de 90% y 70% a 1 y 5 años respectivamente. Por otro lado, la recurrencia de las enfermedades autoinmunes hepáticas posterior al trasplante no es infrecuente. La prevalencia aumenta a lo largo del tiempo de seguimiento presentándose en un 17-42% en pacientes con HAI, 12 – 30% en CBP, 12-60% en pacientes con CEP y 53% en síndrome de sobreposición. La recurrencia de la enfermedad impacta de forma negativa en la calidad de vida del paciente y del injerto a pesar del tratamiento inmunosupresor³

ENFERMEDADES AUTOINMUNES DEL HÍGADO:

HEPATITIS AUTOINMUNE

La Hepatitis autoinmune (HAI) es un proceso inflamatorio destructivo que resulta de la pérdida de la auto tolerancia y la respuesta inmunológica inadecuada contra auto antígenos, causando hepatitis. Bioquímicamente se caracteriza por hipertransaminasemia, auto anticuerpos circulantes e hipergammaglobulinemia. Los criterios histológicos clásicos incluyen la hepatitis de interface, con infiltrado linfoplasmocitario. Puede afectar todas las edades y etnias, existe predominio del sexo femenino. El tipo 1

es la forma clásica, caracterizada por anti cuerpos antinucleares (ANA) y/o anti cuerpos anti músculo liso (SMA) comprendiendo el 80% de los casos. El tipo II se caracteriza por la presencia de los anti cuerpos microsómicos liverkidney tipo 1 (anti-LKM1) y/o antígeno citosólico hepático tipo 1 (anti-LC1)⁴. La información respecto a la historia natural de HAI tiene su origen en estudios llevados a cabo hace más de 30 años, en los que se mostró que sin tratamiento aproximadamente 40% de los pacientes fallecen en un lapso de 6 meses después del diagnóstico. Esto se modificó drásticamente en la era de la inmunosupresión, ya que, de 10 años a la fecha, se reportan tasas de sobrevida entre 80 a 93%. (5). Alrededor del 10% eventualmente requerirá trasplante hepático debido a la insuficiencia hepática en etapa terminal o no respondedora a esteroides. Después del trasplante, los resultados son generalmente buenos con una supervivencia del paciente a 1 y 5 años del 88% y 80% y del injerto de 84% y 72% respectivamente. Sin embargo, a pesar del tratamiento inmunosupresor a largo plazo en todos los pacientes trasplantados, la HAI puede recurrir en el injerto.⁵

Recurrencia de HAI post trasplante hepático

Numerosos estudios han informado tasas de recurrencia variables entre 7% y 42% en centros en los que se usan biopsias hepáticas de protocolo y de 24% a 33% en centros donde solo realizan biopsias cuando esta clínicamente indicado. En un meta análisis reciente, la tasa de recurrencia agrupando todos los estudios hasta 2006 fue del 22% con una mediana de 26.4 meses después del trasplante. La tasa de recurrencia parece aumentar con el tiempo, como se observó en dos estudios consecutivos del Hospital Paul Brousse en París, en el que la tasa de recurrencia aumentó del 20% al 41% cuando el seguimiento se extendió a más de 10 años.⁵

El diagnóstico de recurrencia en el contexto de trasplante hepático es complejo. Los auto anticuerpos, como ANA, ASMA, anti-LKM, aparecen en el 64% de los pacientes trasplantados por enfermedades no autoinmunes del hígado y por lo tanto, no son específicos de recurrencia¹¹.

Criterios diagnósticos de recurrencia de Hepatitis Autoinmune

Se deberá sospechar en pacientes con: Elevación de transaminasas, hipergammaglobulinemia (elevación IgG), presencia de auto anticuerpos (ANA, SMA y/o anti-LKM1), histología compatible (hepatitis de interfase con inflamación portal y/o

infiltrado inflamatorio linfoplasmo-citario), respuesta a esteroides y exclusión de diagnósticos diferenciales (rechazo celular agudo/crónico).⁶

Los criterios diagnósticos de recurrencia de Hepatitis Autoinmune se comentan en la tabla 1.

En el manejo, se recomienda utilizar esteroides y azatioprina, la respuesta que se ha observado es razonablemente buena¹³. Sin embargo, un porcentaje de pacientes serán refractarios y en este grupo, se recomienda cambiar inhibidor de calcineurina o añadir Micofenolato de Mofetilo; así como el uso de terapias biológicas como el Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD20, que ha mostrado eficacia para inducir la remisión. Si a pesar de estas intervenciones, no hay respuesta, se deberá considerar evaluación para trasplante.¹⁴

COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Es una enfermedad hepática crónica caracterizada por colestasis, que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes anti mitocondriales (AMA) con una destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos de mediano tamaño. A lo largo del tiempo se conduce a la fibrosis del conductor biliar y en su última instancia a la cirrosis.

La historia natural de la enfermedad, parece haber cambiado las últimas décadas desde la introducción y uso del ácido ursodesoxicólico (AUDC), el cual se considera tratamiento de primera línea. De acuerdo con datos obtenidos de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS por sus siglas en inglés), el número de pacientes con CBP que requirieron trasplante en Estados Unidos, disminuyó un 20% de 1996 a 2006.¹⁹ En el cuadro 1, se muestran las indicaciones para trasplante en pacientes con CBP (que no difieren en gran medida que el resto de patologías autoinmunes)⁶. El trasplante hepático es el único tratamiento efectivo en la CBP en etapa final. Posterior al trasplante se tienen tasas de supervivencia a 1,5 y 10 años de 86%, 80% y 72% respectivamente⁶.

Recurrencia de Colangitis Biliar Primaria

Las tasas de recurrencia varían desde 10% al 50%, durante un tiempo promedio de 3.5 a 5 años. Sin embargo, la frecuencia exacta de recurrencia, tiempo de evolución y supervivencia del injerto permanecen aún mal definidas, debido a que no existen protocolos de seguimiento a base de biopsia hepática⁶.

El diagnóstico de recurrencia de CBP suele ser difícil, solo una minoría (12%) con recidiva presenta síntomas relacionados con la enfermedad, Los anticuerpos anti mitocondriales que son el sello de la enfermedad permanecen presentes más allá del trasplante y por lo tanto pierden su valor diagnóstico para la recurrencia⁶.

Criterios diagnósticos de recurrencia de Colangitis Biliar Primaria

Los siguientes criterios fueron descritos por Hubscher, han sido los más empleados hasta el día de hoy: Características histológicas compatibles (infiltrado portal linfoplasmocitario, granulomas epitelioides, evidencia de daño al conducto biliar), persistencia de AMA ó AMA-M2 y exclusión de otras causas de disfunción del injerto (rechazo, enfermedad injerto vs huésped, colangitis, complicaciones vasculares, hepatitis viral, hepatitis inducida por fármacos)⁶.

Los criterios diagnósticos de recurrencia de Colangitis Biliar Primaria se comentan en la tabla 1.

Es importante señalar que el impacto de la recurrencia, a diferencia de lo que ocurre en HAI, se considera modesto; como se observó en una serie de 486 pacientes, en la que solo 3 necesitaron retrasplante por ésta indicación²¹, y otra serie que incluyó 100 pacientes post TH con mediana de seguimiento a 118 meses, en la que solo 2 pacientes desarrollaron disfunción orgánica, secundaria a recurrencia de CBP.²²

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática crónica, caracterizada por una inflamación difusa intra y extra hepática del árbol biliar. Resultando una fibrosis progresiva, cirrosis, colangiocarcinoma y en ausencia del trasplante hepático la muerte. Afecta adultos jóvenes y es más prevalente en el hemisferio norte. Existe una clara asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal, ya que hasta el 80% de los pacientes afectados por CEP tienen o desarrollaran enfermedad inflamatoria intestinal. A pesar de esta asociación claramente establecida, estudios prospectivos sugieren que la enfermedad hepática progresa de forma independiente a la severidad de las manifestaciones intestinales. También se ha asociado con riesgo incrementado de desarrollar neoplasias malignas de vía biliar, colon y recto. Con una incidencia de colangiocarcinoma reportada de 7 y 9%.²³

A la fecha, no existe tratamiento médico eficaz que permita modificar la sobrevida de

estos pacientes, siendo el trasplante hepático, la única opción curativa.²⁴ Al igual que la cirrosis secundaria a otras etiologías, las indicaciones para trasplante hepático son similares (Cuadro 1)⁶. Con la diferencia de que se pondera el MELD, si el paciente cursa con colangitis bacterianas de repetición o existen estenosis dominantes no tratables por endoscopia, así como la presencia de colangiocarcinoma en estadio temprano.

A este respecto, un grupo selecto de pacientes con colangiocarcinoma hiliar único que son llevados a quimioterapia, radioterapia y laparotomía, tienen altas posibilidades de éxito después de trasplante hepático.²⁵ Graziadei et al. reportaron que aquellos pacientes con tumor único menor a 1 cm de diámetro en el explante, tienen desenlaces similares a aquellos pacientes que se trasplantan sin colangiocarcinoma.²⁶

El resultado post trasplante hepático es bueno con una supervivencia a los 1,5 y 10 años de 87.2%, 78.2% y 70.3% respectivamente⁵.

Recurrencia de Colangitis esclerosante primaria

Desafortunadamente existe recurrencia pos trasplante en el 8.6 al 27% de los pacientes dentro de una mediana de tiempo de 4.7 años. El diagnóstico de la recurrencia suele ser un desafío debido a la dificultad para distinguir entre otras condiciones que conducen a estenosis biliares no anastomóticas, como las asociadas a isquemia, lesión por reperfusión, trombosis de la arteria hepática, rechazo incompatibilidad ABO⁶

Criterios diagnósticos de recurrencia de Colangitis Esclerosante Primaria

Los criterios utilizados con los propuestos por Graziadei de la Clínica Mayo: Colangiografía que demuestra estenosis biliar no anastomótica intra y/o extra hepática, formando múltiples irregularidades de los conductos biliares al menos 90 días después del trasplante y/o hallazgos histopatológicos de colangitis fibrosa⁶.

Los criterios diagnósticos de recurrencia de Colangitis Esclerosante Primaria se comentan en la tabla 1.

Respecto a las manifestaciones intestinales en estos pacientes, aunque existe controversia respecto al efecto de la colectomía pretrasplante sobre la tasa de recurrencia, ésta parece no tener impacto. La colitis se puede presentar *de novo*, con una incidencia de 6% a 1 año y 20% a 5.²⁷ En un estudio realizado en Birmingham que incluyó 152 pacientes con CEP (100 con EII coexistente) se observó que la incidencia de cáncer colorrectal después de trasplante fue de 5.3% comparado con 0.6% en los casos

sin CEP. Todos los casos de cáncer ocurrieron en aquellos con EII y colon intacto. El riesgo acumulado de desarrollar cáncer en 83 pacientes con EII fue de 14 y 17% a 5 y 10 años. El análisis multivariado identifica a la displasia después de trasplante ($p < 0.003$), duración de la colitis más de 10 años ($P < 0.002$) y pancolitis ($P < 0.004$) como factores de riesgo.²⁸. Por este motivo, se recomienda colonoscopia anual después de TH.

No existe un tratamiento establecido para la recurrencia de CEP después de TH. AUDC se ha recomendado debido a que mejora los parámetros bioquímicos de función hepática, sin embargo, saber si su uso tiene un impacto en la supervivencia del paciente y el injerto, es aún incierto. Las estenosis dominantes, deberán dilatarse por vía endoscópica, cuando sea posible²⁹.

SINDROME DE SOBRECISIÓN

No existen definiciones estrictas pero los síndromes de sobreposición representan las características combinadas de HAI con CBP o CEP. Debido a que las enfermedades por solapamiento son poco frecuentes, no se han realizado ensayos aleatorizados y controlados y a menudo el tratamiento es empírico y está dirigido a tratar tanto la HAI como la enfermedad hepatobiliar. A pesar de la terapia agresiva, una proporción significativa de los pacientes con síndrome de sobreposición desarrollan enfermedad progresiva requiriendo trasplante hepático⁷.

Recurrencia de síndrome de sobreposición

La recurrencia de la enfermedad posterior al trasplante se manifiesta como una o ambas de las manifestaciones originales⁷.

En un estudio realizado en Edmonton Canadá por Montaño-Loza se describió la experiencia en pacientes con síndromes por sobreposición que fueron trasplantados, observando que estos pacientes tuvieron un inicio más temprano y una mayor frecuencia a la recurrencia en comparación a sus contras partes que recibieron trasplante hepático por HAI, CBP, ó CEP. Tomando en conjunto, los datos sugieren que los síndromes por sobreposición representan el extremo más grave del espectro de la enfermedad autoinmune y que son más propensos a manifestarse en el injerto⁸.

Tabla 1.- Criterios aceptados para el diagnóstico de recurrencia de CBP, HAI y CEP en base a la literatura disponible.

Criterios de inclusión	Criterios de inclusión	Criterios de inclusión
<p>Recurrencia de Hepatitis Autoinmune ^{5,6,7}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante hepático por HAI. Y • Características histológicas de HAI <ul style="list-style-type: none"> -Hepatitis de interfase -Infiltrado linfoplasmocitario venular -Hepatocitos es pseudo-rosetas Y • Transaminasas elevadas Y • Niveles elevados de IgG Y • Títulos elevados de autoanticuerpos (ANA, SMA, anti-LKM1) 	<p>Recurrencia de Colangitis Biliar Primaria ^{8,9}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante hepático por CBP. Y • Características histológicas de CBP <ul style="list-style-type: none"> -Infiltrado linfoplasmocitario -Acúmulos linfoides -Granulomas epiteloideas (lesión florida) -Lesión del conducto biliar Y • Persistencia de AMA Y • Niveles elevados de IgM 	<p>Recurrencia de Colangitis Esclerosante Primaria ¹⁰</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante hepático por CEP Y • Colangiografía con estenosis biliar irregulares intra y/o extra hepática > 90 días. O • Histología que muestre colangitis fibrosa y/o lesiones fibro obliterativas con o sin ductopenia, fibrosis o cirrosis biliar.

Cuadro 1. Indicaciones para Trasplante Hepático en Enfermedades Hepáticas de Etiología Autoinmune.

Enfermedad	Indicaciones para TH
HAI	<p>MELD > 16</p> <p>HCC</p> <p>Síndrome hepatopulmonar</p> <p>Síndrome portopulmonar</p> <p>Falla hepática aguda fulminante</p>
CBP	<p>MELD >16</p> <p>HCC</p> <p>Síndrome hepatopulmonar</p>

	Síndrome portopulmonar Veopatía portal obliterativa Prurito refractario Fatiga crónica
CEP	MELD > 16 HCC Prurito intratable Colangitis bacteriana recurrente

TH: Trasplante hepático, HAI: Hepatitis Autoinmune, CBP: Colangitis Biliar Primaria, CEP: Colangitis Esclerosante Primaria. Modificado de Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, Vergani D.

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los resultados posteriores al trasplante hepático en enfermedades autoinmunes hepáticas son buenos, con tasas de supervivencia de 90% y 70% a 1 y 5 años respectivamente. La recurrencia de las enfermedades autoinmunes hepáticas posterior al trasplante no es infrecuente. La prevalencia aumenta a lo largo del tiempo de seguimiento presentándose en un 17-42% en pacientes con HAI, 12 – 30% en CBP, 12-60% en pacientes con CEP y 53% en síndrome de sobreposición. La recurrencia de la enfermedad impacta de forma negativa en la calidad de vida del paciente y del injerto a pesar del tratamiento inmunosupresor.

3) JUSTIFICACIÓN

Actualmente no se tienen reportes de la recurrencia de estas entidades posterior al trasplante hepático en la población mexicana. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición el programa de trasplante hepático se lleva a cabo desde el año 2002, con una población grande de pacientes con enfermedades autoinmunes, siendo esta la 3 causa de trasplante en esta institución.

Debido al gran número de pacientes trasplantados en nuestro centro por enfermedades autoinmunes hepáticas, es necesario conocer la frecuencia, los factores de riesgo asociados a la recurrencia, el impacto en el injerto y con esto proporcionar recomendaciones para reducir la incidencia de recurrencia basadas en niveles de evidencia.

4) HIPÓTESIS

Recurrencia de la enfermedades autoinmunes va de un 30-40% en estudios reportados, seguramente nuestra poblacion sera igual o mayor.

5) OBJETIVOS

a) Objetivo Primario:

-Establecer la recurrencia de enfermedades autoinmunes hepáticas posterior al trasplante hepático.

b) Objetivos Secundarios:

- 1.- Describir los factores de riesgo asociados a la recurrencia de enfermedades autoinmunes hepáticas posterior al trasplante hepático.
- 2.- Describir el impacto de la recurrencia en el injerto.
- 3.- Desarrollar estrategias para identificar a los pacientes con riesgo de recurrencia.

6) METODOLOGÍA

Estudio uni céntrico, descriptivo, observacional y retrospectivo.

a) Población y muestra.

Entre enero 2002 y noviembre 2017, se realizaron un total de 300 trasplantes hepáticos en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran, institución que actualmente tiene el mayor número de trasplantes hepáticos a nivel nacional. De estos 78 (26%) se debieron a enfermedades autoinmunes: hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y síndrome por sobreposición. Se realizó un seguimiento de los pacientes desde el trasplante hepático, y en aquellos pacientes que presentaron recurrencia esta se documentó en base a los criterios mencionados (clínica, alteración en pruebas de funcionamiento hepático, serologías y conformación por histopatología). Por último, se valoró el impacto de la recurrencia en el injerto en base a dos métodos no invasivos que predicen el grado de fibrosis como lo son APRI y FIB-4.

b) Criterios de selección del estudio

Inclusión:

- 1.- Pacientes trasplantados por HAI, CBP, CEP y síndrome de sobre posición de enero 2002 a diciembre 2016.
- 2.- Pacientes > 18 años
- 3.- Pacientes con estudios de laboratorio (pruebas de función hepática, perfil viral, serología para enfermedades autoinmunes, donador y receptor HLA DR3), estudios de imagen, y biopsia hepática.
- 4.- Expediente clínico completo.

Exclusión:

- 1.- Pacientes post trasplantados con recurrencia de enfermedad hepática no autoinmune.
- 2.- Pacientes con información incompleta

7) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

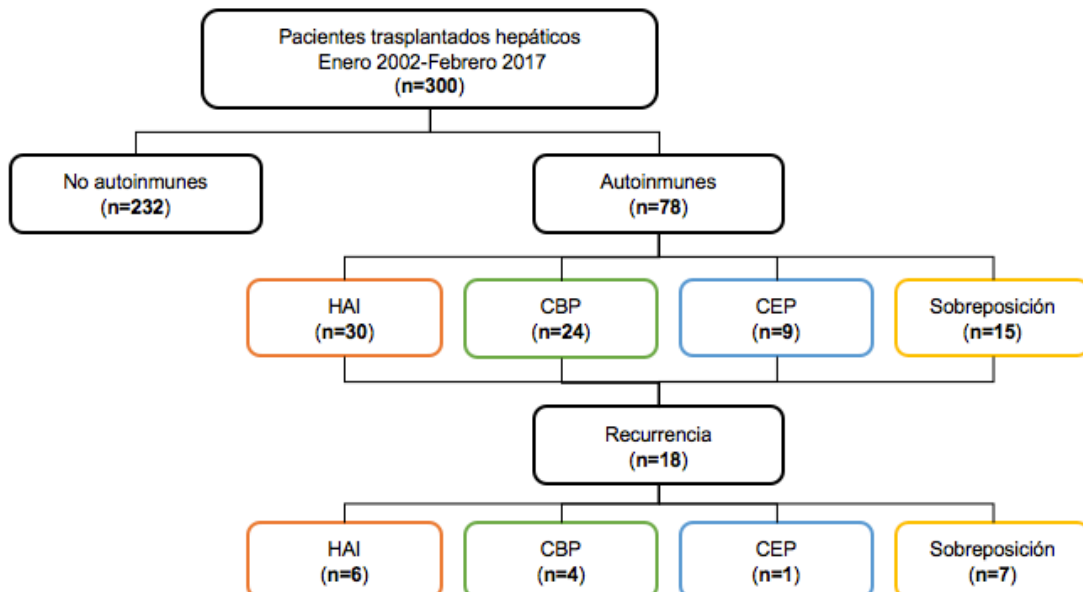
Se realizó un análisis descriptivo con índices de tendencia central y dispersión según el tipo de variable. Para las características basales de la población se utilizó Kruskal-Wallis, la comparación de los grupos y las variables cualitativas se utilizó Chi cuadrada o exacta de Fisher y para los factores de recurrencia de la enfermedad se realizó un análisis multivariado de regresión logística. Las prevalencias de recurrencia se utilizó prueba de log-rank y curvas de Kaplan Meier.

Las variables cuantitativas se representaron en medianas y percentiles y en caso de las cualitativas en frecuencia y porcentaje. Se tomó como estadística significativa un valor de $p < 0.05$. El paquete estadístico que se utilizó fue SPSS v.20.

8) RESULTADOS

Se realizaron 300 trasplantes hepáticos en el periodo comprendido de 2002 a 2017 de estos 78 (26%) fueron por autoinmunidad que fueron tomadas para el análisis, de las cuales 18 (23%) tuvieron recurrencia después del trasplante como se muestra en el **Grafico 1**.

Gráfico 1. Selección de pacientes con hepatitis autoinmune que recurrieron después del trasplante.



De acuerdo a las características de la población en estudio (**Tabla 2**) la mediana de edad es de 47 años, con un predominio del sexo femenino en el 76.9%, al momento del trasplante un 66% de los pacientes se encontraban en Child C y una mediana de MELD de 19 (16-24.5) puntos.

El rechazo previo a desarrollar recurrencia de patología de base se presentó en 6 (20.5%) pacientes. El tiempo a la recurrencia promedio fue de 9 (1-23) meses y se observó que la mayoría de los pacientes se encontraban en tratamiento a base de inhibidor de calcineurina (Tacrolimus) 72 (92%), inmunomodulador (mofetil micofenolato) más prednisona en 72 (92%).

Se observó que la mediana de edad del donante fue de 27 (20-44) años, con predominio de grupo y Rh O+.

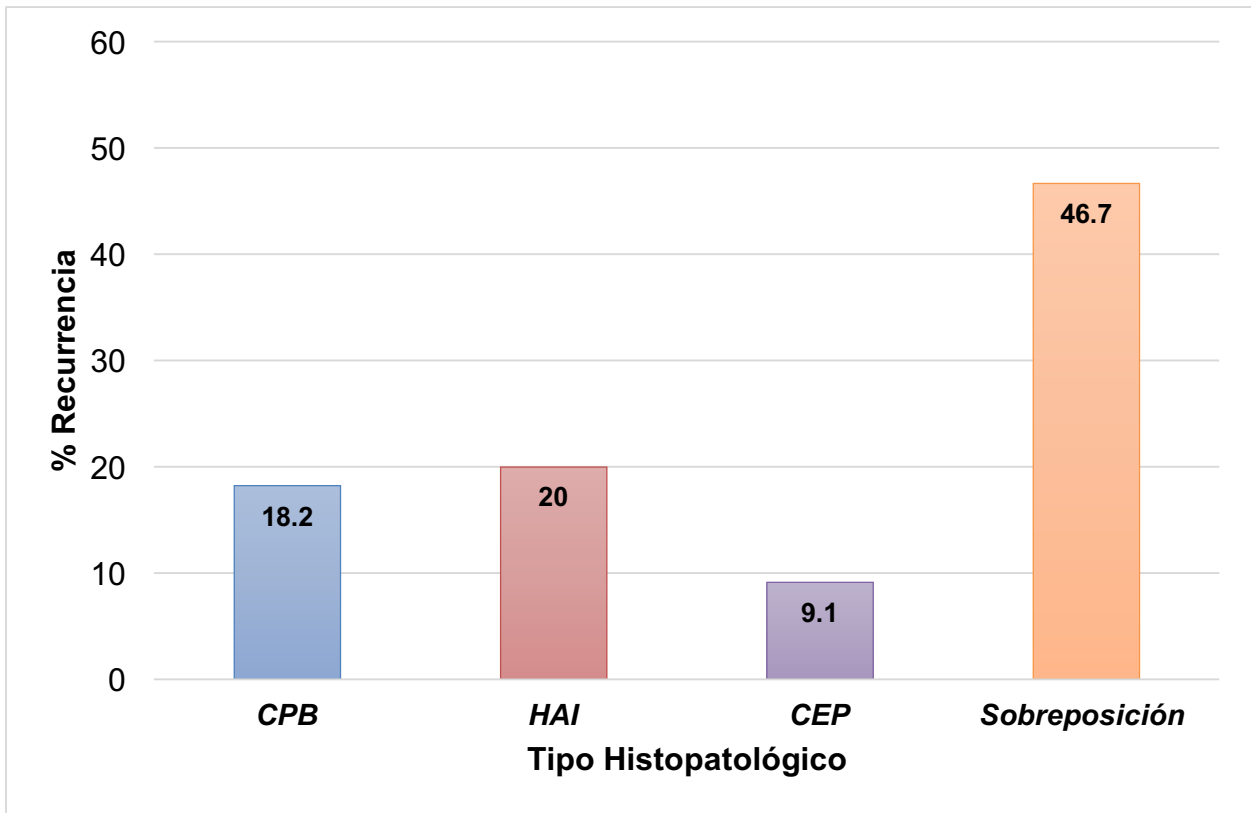
Tabla 2. Características demográficas de la población en estudio

Variable	Total (n=78)	HAI (n=30)	CPB (n=22)	CEP (n=11)	Sobreexposición (n=15)	p
Edad (años)	47 (34-54)	46 (33-53)	49 (44-57)	52 (40-65)	33 (25-53)	0.06
Sexo						
Mujer (n/%)	60 (76.9)	22 (73.3)	19 (86.4)	5 (45.5)	14 (93.3)	0.02
CHILD						
B (n/%)	26 (33.3)	10 (33.3)	6 (27.3)	3 (27.3)	7 (46.7)	0.65
C (n/%)	52 (66.7)	20 (66.7)	16 (72.7)	8 (72.7)	8 (53.3)	
MELD (pts)	19 (16-24.5)	18.5 (16-24.2)	21.5 (14.5-28.7)	20 (16-22)	19 (17-22)	0.90
Rechazo (n/%)	16 (20.5)	6 (20)	6 (27.3)	0 (0)	4 (26.7)	0.27
Tiempo de recurrencia (meses)	9 (1-23)	4 (2-19)	14 (0-26)	1 (0-18)	13 (1-23)	0.52
Tratamiento						
Tacrolimus (n/%)	72 (92.3)	29 (96.7)	17 (77.3)	11 (100)	15 (100)	0.13
Ciclosporina (n/%)	3 (3.8)	1 (3.3)	3 (13.6)	0 (0)	0 (0)	
Micofenolato (n/%)	72 (92.3)	30 (100)	18 (81.8)	9 (81.8)	15 (100)	0.01
Azatioprina (n/%)	4 (5.1)	1 (3.3)	2 (9.1)	1 (9.1)	0 (0)	0.54
Edad del donante						
Edad (años)	27 (20-44)	34 (24.5-43.5)	24 (20-44)	20.5 (17.7-33)	23 (20-49)	0.20
Grupo sanguíneo (donante)						
A+ (n/%)	14 (17.9)	4 (13.3)	4 (18.2)	2 (18.2)	4 (26.7)	0.69
O+ (n/%)	60 (76.9)	23 (76.7)	18 (81.8)	9 (81.8)	10 (66.7)	

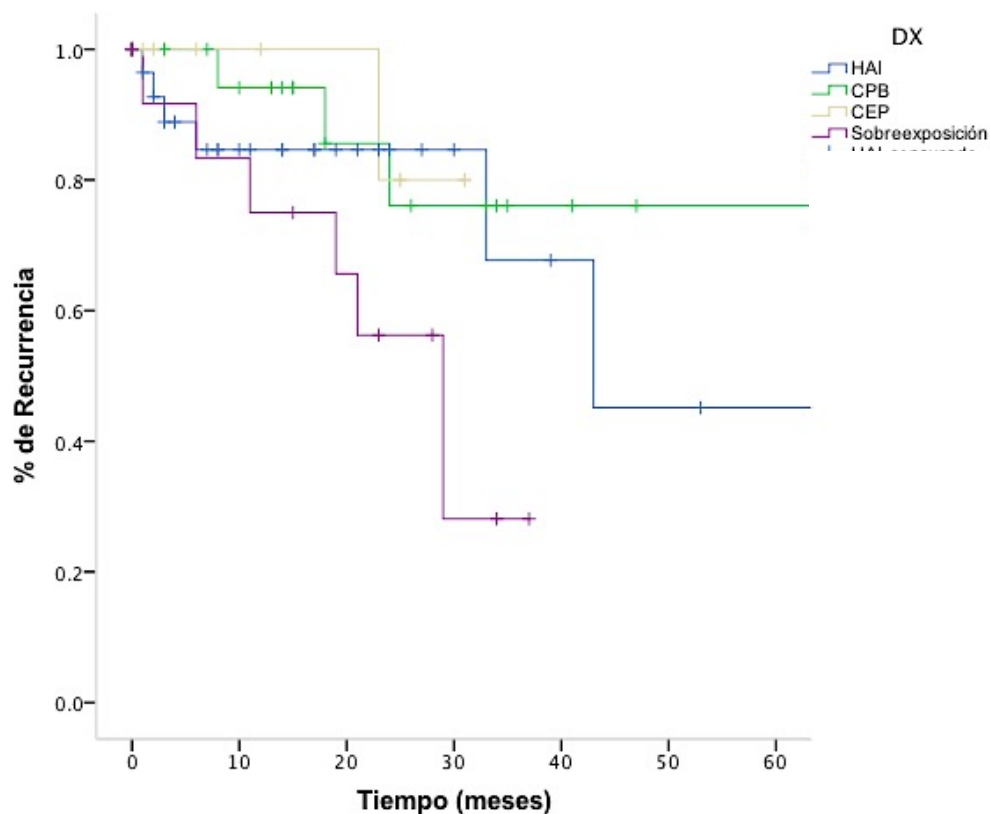
Recurrencia de enfermedad autoinmune por tipo histológico:

La prevalencia de recurrencia en pacientes con enfermedad autoinmune se observa en el **Gráfico 2** Obteniéndose una mayor prevalencia en los pacientes con síndrome de sobreposición (46.7%) .

Grafica 2. Porcentaje de recurrencia de acuerdo al tipo histopatológico ($p=0.13$)



El porcentaje de recurrencia en pacientes post-trasplantados a 5 años por tipo histopatológico se muestra en la **Gráfica 3**. Con un promedio de tiempo para la recurrencia de 9 meses de forma general, en el caso de HAI promedio de 4 meses, CPB 14 meses, CEP 18 meses y síndrome de sobreposición 13 meses.



Factores asociados con la recurrencia de acuerdo al tipo histológico

Por análisis de Cox multivariado las variables que tuvieron asociación con el riesgo de recurrencia de enfermedades autoinmunes fueron: rechazo y puntuación MELD sin embargo no se encontraron asociación con sexo, tipo histopatológico y CHILD como se observa en la **Tabla 3**.

La edad del donante no fue estadísticamente significativa, pero se observó que hubo más rechazo en pacientes que recibieron órganos de donadores mayores de 50 años en comparación a los menores de 50 años.

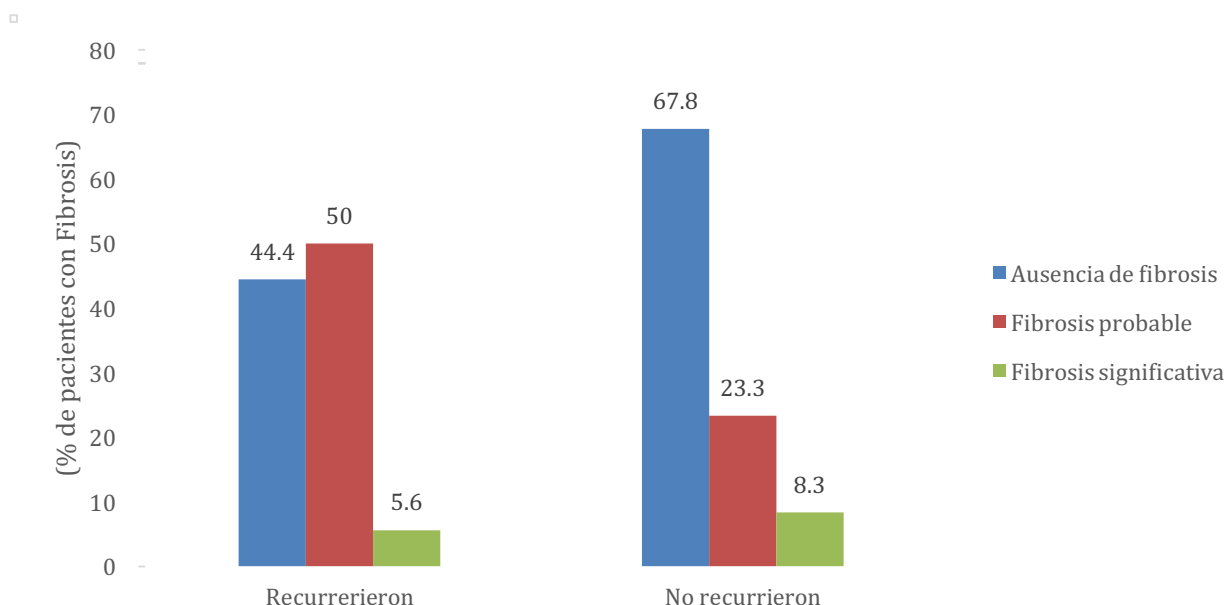
Tabla 3. Factores asociados a la recurrencia

Variable	IC (95%)	p
Sexo	1.24 (0.26-5.86)	0.77
Tipo histopatológico	1.73 (0.75-1.8)	0.48
Rechazo	8.02 (2.1-29.6)	0.02
CHILD	0.37 (0.08-1.5)	0.17
MELD	1.12 (1.01-1.25)	0.02
Edad del donante	0.22 (0.03-1.6)	0.13

Impacto de la recurrencia en el desarrollo de fibrosis

Se estudió el impacto que tuvo la recurrencia en el desarrollo de fibrosis, por medio de dos índices como lo son APRI Y FIB-4. APRI es un modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas y aspartato amino transferasa. Mediante este índice se observó que hasta un 50% de los pacientes que recurrieron desarrollaron una probable fibrosis y en un 5.6% se comprobó una fibrosis significativa. En el grupo de los que no recurrieron se observó que un 67.8% se encontraba ausencia de fibrosis, concluyendo que por este índice se puede asumir que el presentar recurrencia de la enfermedad es un factor de riesgo para desarrollar fibrosis. (Ilustración1).

Ilustración 1. APRI (índice de Fibrosis), (p=0.11)

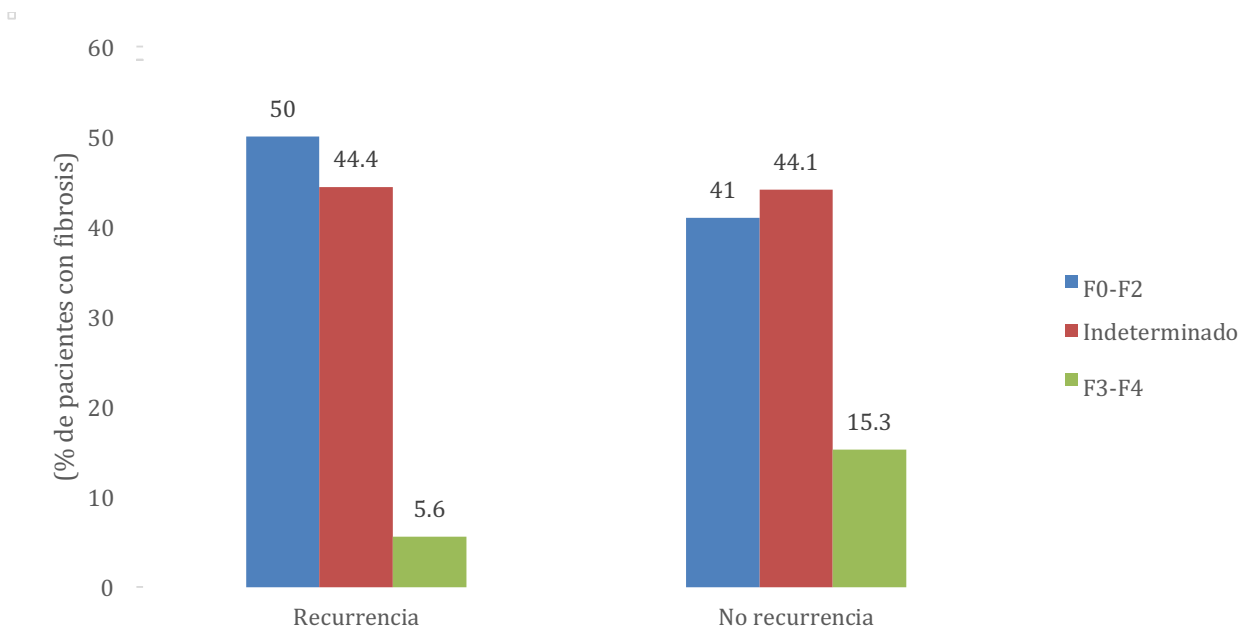


FIB-4 es otro método no invasivo creado por Richard K. Sterling y Eduardo Lissen en 2006, se ha podido utilizar éste índice como un predictor independiente de fibrosis

hepática y de mortalidad en pacientes con infección por VHC, esta herramienta estima el grado de fibrosis hepática y permite clasificar correctamente al 87% de los pacientes con fibrosis avanzada y así evitar la biopsia con un 71% de exactitud. Actualmente se ha podido utilizar esta herramienta no sólo en pacientes con enfermedad hepática de origen viral, si no en el resto de las etiologías. Esta prueba toma en cuenta 4 parámetros que son edad, valores de AST, ALT y plaquetas.

En nuestro estudio se pudo observar que por medio de este índice no se encontró diferencia en el desarrollo de fibrosis entre los pacientes que recurrieron y los que no. (Ilustracion2).

Ilustración 2. FIB-4 (índice de fibrosis hepática), (p=0.65)



9) DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que la recurrencia de las enfermedades autoinmunes posterior al trasplante hepático es común. La incidencia de la recurrencia en general fue en el 23% con un promedio de tiempo a la recurrencia de 9 meses. De forma individual se reportó una recurrencia de hepatitis autoinmune en el 33% en un tiempo aproximado de 4 meses, colangitis biliar primaria en 22% en un tiempo aproximado de 14 meses, colangitis esclerosante primaria en 5% en un tiempo aproximado de 18 meses y síndrome sobreexposición en el 37 % en un tiempo aproximado de 13 meses. Nuestros resultados son similares a los reportados en la bibliografía en el cual se reporta una recurrencia de HAI en el 23-30%, colangitis biliar primaria 0-30%, colangitis esclerosante primaria 10-27% y de 0-30 % en síndromes de sobreexposición⁴. De manera relevante los tiempos a la recurrencia fueron menores en nuestro estudio, por el número reducido de pacientes no se pueden tomar estos resultados de forma significativa.

La recurrencia de la enfermedad tiene un impacto negativo en el injerto y en la supervivencia del paciente. Se han estudiado los factores de riesgo que se han asociado a la recurrencia, en nuestro estudio se observó en el análisis multivariado que el rechazo y el MELD previo al trasplante fueron significativos como factores de riesgo a la recurrencia. La edad del donante no fue estadísticamente significativa, pero se observó que hubo más rechazo en pacientes que recibieron órganos de donadores mayores de 50 años en comparación a los menores de 50 años.

Estudios controlados han estudiado diferentes factores que pueden impactar en la recurrencia, pero no se han encontrado resultados significativos, debido al número reducido de pacientes en los diferentes centros y las variables regímenes de inmunosupresión⁵. En nuestro estudio el 72% de los pacientes se encontraba con tratamiento inmunosupresor a base de tacrolimus, mofetilmicofenolato y prednisona. La

pérdida del injerto debido a la recurrencia no es frecuente y disminuye aún más en los pacientes con HAI debido al uso crónico de corticoesteroides.

Cuando se estudió el impacto de la recurrencia en el desarrollo de fibrosis, se usaron dos métodos indirectos, de forma significativa en el APRI se observó que hasta un 50% de los pacientes que recurrieron desarrollaron una probable fibrosis y en un 5.6% se comprobó una fibrosis significativa. En el grupo de los que no recurrieron se observó que un 67.8% se encontraba ausencia de fibrosis, concluyendo que por este índice se puede asumir que el presentar recurrencia de la enfermedad es un factor de riesgo para desarrollar fibrosis. En base a FIB-4 se pudo observar que por medio de este índice no se encontró diferencia en el desarrollo de fibrosis entre los pacientes que recurrieron y los que no.

La investigación de los mecanismos que desencadenan la recurrencia de las enfermedades autoinmunes hepáticas es un tema de gran interés, esto nos ayuda a comprender mayor la etiopatogenia de estos padecimientos y proporcionar estrategias más efectivas para prevenirla recurrencia⁵.

CONCLUSIONES:

El trasplante hepático en las enfermedades de origen autoinmune tiene excelentes resultados a largo plazo. Lamentablemente las enfermedades hepáticas recurren de manera frecuente pero rara vez se afecta la supervivencia del injerto. En nuestro estudio se reportaron tasas de recurrencia similares a las ya descritas y como factores de riesgo relevantes se encontró el antecedente de rechazo y el meld previo al trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jawad A. Ilyas, MD, MSA,b,c, Christine A. O'Mahony, MD, Assistant Professor of Surgery a,c, John M. Vierling, MD, Professor of Medicine and Surgery Liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 25 (2011) 765–782
2. Cholongitas E, Burroughs A. Recurrence of autoimmune liver diseases after liver transplantation: clinical aspects. *Autoimmun Highlights* (2012) 3:113–118.
3. Carbone M, Neuberger J. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2014 vol. 60 j 210–223
4. Duclos-Vallee JC, Sebagh M. Recurrence of Autoimmune Disease, Primary Sclerosing Cholangitis, Primary Biliary Cirrhosis, and Autoimmune Hepatitis After Liver Transplantation. *LIVER TRANSPLANTATION* 15:S25-S34, 2009.
5. Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, Antoniazzi S, Ferrara F, Carderi I, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1051-1057.
6. Liberal R, Zen Yoh, Mieli-Vergani G, Vergani D. Liver Transplantation and Autoimmune Liver Diseases. *LIVER TRANSPLANTATION*, 2013; 19: 1065-1077.
7. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005; 5:307-313.
8. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Maninchedda P, Portmann BC, Devlin J, et al. Early predictors of corti- costeroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011;53:926-934
9. Verma S, Maheshwari A, Thuluvath P. Liver failure as initial presentation of autoimmune hepatitis: Clinical characteristics, predictors of response to steroid therapy, and outcomes. *Hepatology*. 2009; 49:1396-1397

10. Gautam M, Chruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *LIVER TRANSPLANTATION* 12:1813-1824, 2006.
11. Visseren T, Murad D. Recurrence of primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis and auto-immune hepatitis after liver transplantation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 31 (2017) 187-198.
12. Faisal N, Renner E. Recurrence of autoimmune liver diseases after liver Transplantation. *World J Hepatol* 2015 December 18; 7(29): 2896-2905.
13. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmunity after liver transplantation. *Hepatology*. 2002; 36:271-276
14. Milkiewicz P, Hubscher SG, Skiba G, Hathaway M, Elias E. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation*. 1999; 68:253-256.
15. Kerkar N, Hadzić N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, Heaton ND, Vergani D, Mieli-Vergani G. De- novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998; **351**: 409-413.
16. Heneghan MA, Portmann BC, Norris SM, Williams R, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, O'Grady JG. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults. *Hepatology* 2001; **34**: 464-470
17. Aguilera I, Wichmann I, Sousa JM, et al. Antibodies against glutathione S-transferase T1 (GSTT1) in patients with de novo immune hepatitis following liver transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2001;126:535–539
18. Kotlyar DS, Campbell MS, Reddy KR. Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1370-1378.
19. Lee J, Belanger A, Doucette JT, Stanca C, Friedman S, Bach N. Transplantation trends in primary biliary cir- rhotosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1313-1315

20. Duclos-Vallee JC, Sebagh M. Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15(suppl 2):S25- S34
21. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, Langrehr JM, Neuhaus P. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: influence of primary immunosuppression on survival. *Transplant Proc* 2005;37:1691-1692
22. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, Klupp J, Puhl G, Neuhaus R, Langrehr JM. Long-term follow-up after recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation in 100 patients. *Clin Transplant* 2006;20: 211-220.
23. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009;50:158–164.
24. Quigley EM, LaRusso NF, Ludwig J, MacSween RN, Birnie GG, Watkinson G. Familial occurrence of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1983;85:1160-1165
25. Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Cholangiocarcinoma: is transplantation an option? For whom? *J Hepatol* 2007;47:455-459.
26. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999;30:1121-1127
27. **Papatheodoridis GV**, Hamilton M, Mistry PK, Davidson B, Rolles K, Burroughs AK. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1998; **43**: 639-644
28. **Vera A**, Gunson BK, Ussatoff V, Nightingale P, Candinas D, Radley S, Mayer AD, Buckels JA, McMaster P, Neuberger J, Mirza DF. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary

sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2003; **75**: 1983-1988

29. Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, Marelli L, Manousou P, Rolando N, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:138-143.

30. Montano-Loza A, Bhanji R, Wasilenko S, Mason A. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 485–500.