

# Recidiva postrasplante de hepatopatías no virales

Linda Elsa Muñoz-Espinosa,<sup>a,b\*</sup> Alnitak Martínez-García,<sup>a</sup> Oralia del Castillo,<sup>c</sup>  
Paula Cordero-Pérez,<sup>a</sup> Eloy Caballero-Mendoza,<sup>d</sup> Edelmiro Pérez-Rodríguez,<sup>b</sup>  
Marco Antonio Hernández Guedea,<sup>b</sup> Guillermo Elizondo-Riojas<sup>e</sup> y Miguel Escobedo-Villarreal<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hígado, Departamento de Medicina Interna, <sup>b</sup>Coordinación de Trasplantes, <sup>c</sup>Departamento de Psiquiatría, <sup>d</sup>Departamento de Patología y <sup>e</sup>Departamento de Radiología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido en versión modificada: 23 de enero de 2008

Aceptado: 25 de abril de 2008

## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo del presente trabajo fue analizar la frecuencia y presentación de recidiva de hepatopatías postrasplante no virales. **Métodos y Resultados:** Los pacientes con hepatopatías no virales que recibieron un trasplante hepático fueron 39 y de éstos, seis presentaron recidiva de la enfermedad (15.3%): uno con recaída del alcoholismo, tres con enfermedad autoinmune (dos trasplantados por cirrosis biliar primaria recurrieron con hepatitis autoinmune y uno con diagnóstico original de cirrosis hepática criptogénica presentó recurrencia de hepatitis autoinmune), uno con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica tuvo recurrencia con la misma enfermedad; por último, un paciente se trasplantó por cirrosis hepática secundaria a metotrexate y postrasplante manifestó cirrosis biliar secundaria a estenosis del colédoco en el sitio de la anastomosis. **Conclusiones:** Todos los pacientes aquí analizados presentaron recidiva en el largo plazo (después de 11 meses postrasplante). La recidiva del alcoholismo se identificó en 8.3%, de las hepatopatías autoinmunes en 30%, y de la esteatohepatitis no alcohólica en 20% de los casos. Las tres pacientes con recidiva de hepatopatía autoinmune presentaron en el postrasplante una enfermedad diferente a la que dio origen al trasplante.

### Palabras clave:

Trasplante hepático, hepatopatía alcohólica, hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis biliar primaria

## SUMMARY

**Objective:** We describe the recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation (OLT). **Methods and Results:** We studied 39 patients who received an OLT for non-viral chronic liver disease. Six (15.3%) of these patients presented disease recurrence after OLT, one following alcohol abuse, 3 presented autoimmune liver disease [2 received an OLT for primary biliary cirrhosis and recurred as autoimmune hepatitis (AIH) one patient had cryptogenic cirrhosis before OLT and recurred as AIH]. One patient showed recurrence of a non-alcoholic steatohepatitis (NASH). One patient received an OLT for cirrhosis secondary to the use of methotrexate and post OLT developed secondary biliary cirrhosis due to a choledocal stenosis in the anastomotic site. **Conclusions:** All patients described here displayed long term recurrence (after 11 months post OLT). The recurrence of alcoholism was 8.3% among patients transplanted for this condition. AIH was observed in 30% of cases and NASH in 20%. All three patients with autoimmune liver disease recurred with a different autoimmune disease post OLT.

### Key words:

Liver transplant, alcoholic liver disease, autoimmune hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, NASH, primary biliary cirrhosis

## Introducción

La recidiva de las hepatopatías no virales o bien su presencia *de novo* posterior a un trasplante hepático varía dependiendo de la etiología de la enfermedad que le dio origen y de factores como la inmunosupresión, la reactividad inmunológica a antígenos propios y del donador, así como de la obesidad.<sup>1</sup>

La producción de una respuesta inmune a nivel humoral y celular contra antígenos polimórficos especie-específicos, tal como los antígenos de histocompatibilidad, es la regla

después del trasplante y constituye las bases fisiopatológicas para el rechazo. La presencia de autoanticuerpos tisulares ha sido informada consistentemente después del trasplante hepático (posTH).<sup>1</sup> La mayoría de los pacientes con autoanticuerpos no ha recibido un trasplante hepático (TH) por enfermedad autoinmune. Los anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso son los que predominan.

La recidiva de hepatitis autoinmune implica la reaparición en el injerto de la misma enfermedad por la que se indicó el TH. Se ha observado recurrencia postrasplante en por lo menos 17% de los casos que recibieron TH por dicha

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Linda Elsa Muñoz-Espinosa. Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México. Av. Gonzalitos 235, 64460 Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México. Correo electrónico: linda\_uani@hotmail.com

enfermedad; el HLA-DR3 está presente en más de 70% de los mismos. El alelo DRB1\*0301 puede ser un factor que promueve la gravedad de la enfermedad antes del trasplante y que facilita la recurrencia después de éste.<sup>2</sup>

Se ha propuesto que la respuesta inmunológica es creada *de novo* por exposición a diversos antígenos derivados del donador. En esta situación, las poblaciones de linfocitos T que tienen una reactividad cruzada a antígenos hepáticos homólogos tienen que ser expandidas por la presencia de antígenos del donador en células presentadoras de antígenos derivadas del receptor.<sup>3</sup> Se ha observado que estas células reemplazan a las células del donador en el hígado, y la rapidez de este reemplazo y el número de células presentadoras de antígeno de los ganglios linfáticos y del bazo del receptor determinarán el tiempo y la gravedad de la recurrencia. La hepatitis autoinmune *de novo* es un síndrome clínico observado en 2.5 a 3.4% de los receptores de TH, su aparición es impredecible en pacientes que reciben un TH por otras etiologías no autoinmunes.<sup>4-6</sup>

El diagnóstico de cirrosis biliar primaria postrasplante es más complejo que en el hígado nativo. La histología sigue siendo el mejor método diagnóstico.<sup>7,8</sup> Los pacientes que recibieron un TH por cirrosis biliar primaria tienen persistencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) y desarrollan una lesión histológica sugestiva de cirrosis biliar primaria recurrente, con una frecuencia de 8 a 18% en un rango de tiempo de dos a cinco años postTH y de 30% a 10 años,<sup>9</sup> sin embargo, estos pacientes tienen pocos o ningún síntoma. Los AMA permanecen positivos en 72 a 100% de los pacientes postTH, pero lo hacen a títulos más bajos que preTH.<sup>10-12</sup>

Los datos de recurrencia de colangitis esclerosante primaria son más limitados y controversiales. Los hallazgos histológicos relativamente característicos se ven en una minoría de los pacientes y se sabe que el diagnóstico definitivo no es por biopsia hepática sino por colangiografía.<sup>13</sup>

Actualmente existen varios estudios de recidiva o presentación *de novo* de esteatohepatitis no alcohólica. Algunos pacientes habían recibido un TH por esteatohepatitis no alcohólica o por cirrosis criptogénica. La recidiva puede verse a los seis meses y el desarrollo de cirrosis a los dos años postTH.<sup>14</sup>

La hepatopatía alcohólica actualmente es la segunda indicación en frecuencia de TH.<sup>15</sup> Se estima que sólo 6% de los pacientes que se espera fallezcan de cirrosis alcohólica son los que reciben TH por esta etiología. Las principales causas de preocupación para indicar TH en estos pacientes han sido la posibilidad de recidiva y el apego al manejo. La recidiva en el corto plazo es de 10 a 15% y la recaída acumulada se ha informado de 30 a 50%.<sup>15</sup>

El objetivo del presente trabajo fue analizar la frecuencia y presentación de recidiva de hepatopatías postrasplante no virales.

## Material y métodos

De septiembre de 1999 a mayo de 2005, en el Hospital Universitario "Dr. José E. González" se realizaron 52 trasplan-

tes hepáticos a 50 pacientes, con dos retrasplantes. La edad de los pacientes fue de 11 meses a 68 años, con una media de 45 años, la etiología de la cirrosis puede verse en el cuadro I. Treinta pacientes fueron del sexo masculino (60%) y 20 (40%) del femenino. Los pacientes con hepatopatías no virales fueron 39, seis de éstos presentaron recidiva de la enfermedad (15.3%); uno con recidiva del alcoholismo al año; tres con enfermedad autoinmune (dos se trasplantaron por cirrosis biliar primaria y recurrieron como hepatitis autoinmune [39 y 40 meses] y uno se trasplantó con diagnóstico de cirrosis hepática criptogénica y tuvo recurrencia como hepatitis autoinmune [11 meses]); una paciente se trasplantó con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica y presentó recurrencia con la misma enfermedad (22 meses); finalmente, un paciente se trasplantó por cirrosis hepática secundaria a metotrexate y 20 meses postrasplante presentó cirrosis biliar secundaria a estenosis del colédoco en el sitio de la anastomosis. Se describe la presentación y evolución clínica en estos pacientes con recidiva de hepatopatía, todos en el largo plazo (después de 11 meses postTH). Los pacientes tenían un MELD (en inglés, *model for end stage liver disease*) menor a 20 y clasificación de Child-Pugh A.

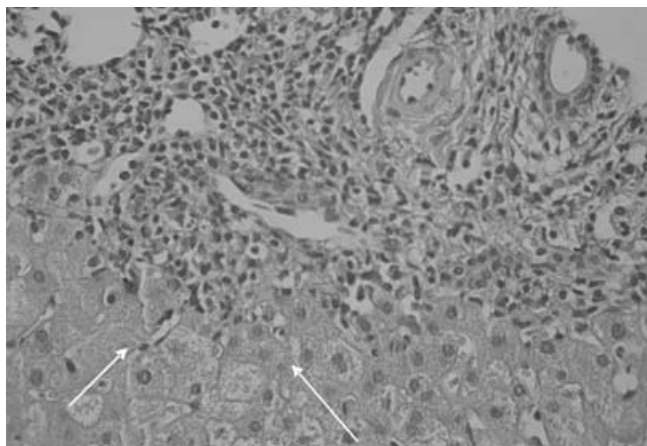
## Resultados

De los 39 pacientes que recibieron TH por hepatopatías no virales, seis (15.3%) tuvieron recidiva de la enfermedad y en uno se presentó cirrosis biliar secundaria *de novo* como consecuencia de una estenosis del conducto colédoco. Uno de 12 pacientes recidivó en el alcoholismo (8.3%) (Cuadro II), por lo que suspendió los medicamentos inmunosupresores y falleció a los 10 meses por rechazo crónico del trasplante, tenía 32 años; aun cuando la valoración psiquiátrica preTH fue adecuada, el paciente recayó en el alcoholismo probablemente por tener una personalidad dependiente. Todos los pacientes presentaron recidiva de hepatopatía postTH en el largo plazo (más de seis meses).

Tres de 10 pacientes (30%) tuvieron recidiva de enfermedad autoinmune, dos de ellas de 34 y 20 años de edad

**Cuadro I.** Etiología de la cirrosis hepática en 50 pacientes que recibieron trasplante hepático

Etiología	Número	%
Por alcohol	13	24
Virus hepatitis C	10	20
Hepatitis autoinmune	6	12
Esteatohepatitis no alcohólica	5	10
Atresia de vías biliares	4	8
Criptogénica	4	8
Cirrosis biliar primaria	3	6
Cirrosis biliar secundaria	2	4
Virus hepatitis B	1	2
Colangitis autoinmune	1	2
Hepatopatía por hipoplasia de vías biliares	1	2
Metotrexate	1	2



**Figura 1.** Recidiva de hepatitis autoinmune en una paciente que 40 meses antes recibió TH por cirrosis biliar primaria. La inflamación crónica portal y periportal por linfocitos y células plasmáticas se extiende hacia el acino hepático y daña la placa limitante.

recibieron TH por cirrosis biliar primaria y ambas presentaron recidiva como hepatitis autoinmune *de novo* a los 39 y 40 meses postTH (Cuadro II); aunque solo una tenía autoanticuerpos presentes pretrasplante, en ambas se identificaron cuando se hizo el diagnóstico de la recidiva y AMA a títulos altos postTH. La biopsia hepática en la paciente que tenía 40 meses postTH mostró inflamación portal y periportal con linfocitos y algunas células plasmáticas que dañaban la placa limitante sin afectar los conductos biliares, lo que sugirió el diagnóstico de hepatitis autoinmune (Figura 1), corroborado con los resultados de autoanticuerpos (Cuadro II). Una paciente de 59 años recibió TH por cirrosis criptogénica y 11 meses después, aún en ausencia de autoanticuerpos presentó recidiva como hepatitis autoinmune (Cuadro II), lo que indica que seguramente la etiología de la hepatopatía preTH era autoinmune. El manejo en estas tres pacientes fue con 40 mg diarios de prednisona y 2 g de micofenolato de mofetilo; una vez que las aminotransferasas (ALT y AST)

regresaron a niveles normales se disminuyó la dosis de prednisona hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 5 o 10 mg al día. La paciente de 34 años de edad que presentó la recidiva a los 39 meses actualmente tiene 54 meses postTH y cursa con embarazo normal de 30 semanas, por lo que suspendió el micofenolato de mofetilo y actualmente recibe esteroides a dosis de 20 mg al día, ya que tuvo elevación de la ALT al suspender el medicamento; también recibe tacrolimus como inmunosupresor. La paciente con TH a los 20 años de edad, que presentó la hepatitis autoinmune *de novo* a los 40 meses postTH, actualmente tiene 52 meses de evolución y está controlada con micofenolato de mofetilo, prednisona y tacrolimus. La paciente de 59 años con recidiva de hepatitis autoinmune a los 11 meses actualmente cursa con 43 meses postTH en buenas condiciones; recientemente tuvo elevación de ALT, que se controló al subir la dosis de prednisona a 20 mg, con buena respuesta y normalización de las pruebas de funcionamiento hepático.

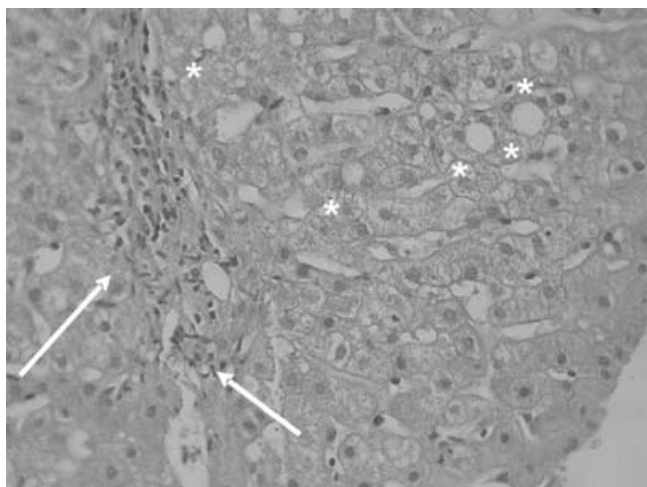
Una mujer de 58 años de edad con diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia y sobrepeso recibió TH por esteatohepatitis no alcohólica. A veintidós meses de la intervención quirúrgica, el índice de cintura:cadera subió de 1.09 preTH a 1.12, la paciente continuaba con hiperlipidemia, tenía índice de masa corporal de 30, persistía con diabetes mellitus tipo 2 descompensada y la biopsia hepática mostró recidiva de la esteatohepatitis no alcohólica con esteatosis macrovesicular leve e inflamación leve periportal (Cuadro II y Figura 2); actualmente cursa con 52 meses postTH, aún con obesidad. Desde que se identificó la recidiva de la esteatohepatitis no alcohólica se inició 15 mg/kg de ácido ursodesoxicólico, 400 U diarias de vitamina E, además de esquema de inmunosupresión con micofenolato de mofetilo y ciclosporina (CsA); recientemente se le cambió a tacrolimus. Debido a que los factores de riesgo de evolución de la esteatohepatitis no alcohólica no han sido controlados, existe el riesgo de que pueda progresar a cirrosis hepática nuevamente.

De los cuatro pacientes restantes que recibieron TH por esteatohepatitis no alcohólica (Cuadro I), solo uno (20%) se

**Cuadro II.** Recidiva de hepatopatías no virales en cuatro pacientes

	PreTH	PosTH	PreTH	PosTH	PreTH	PosTH	PreTH	PosTH
Número de paciente	1	-	2	-	3	-	4	-
Edad	20	22	34	37	59	59	58	59
Sexo	F	-	F	-	F	-	F	-
AML	1:40	Neg	Neg	1:160	Neg	Neg	Neg	-
ANA	Neg	72 U/ml	Neg	1:160	Neg	Neg	Neg	-
AMA	1:20	1:160	Neg	1:320	Neg	Neg	Neg	-
AMHR	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	-
Biopsia hepática	CBP IV	HAI	CBP IV	HAI	Cirrosis criptogénica	HAI	EHNA	EHNA
Recidiva (meses)	-	39	-	40	-	11	-	22
Child-Pugh	C (10)	A (5)	B (8)	A (5)	C (12)	A (5)	B (7)	A (5)

AML=antimúsculo liso, ANA=anticuerpos antinucleares, AMA=anticuerpos antimitocondriales, AMHR=antimicrosoma hepatorre-  
nal, HAI=hepatitis autoinmune, CBP=cirrosis biliar primaria, EHNA=esteatohepatitis no alcohólica



**Figura 2.** Recidiva de esteatohepatitis no alcohólica 22 meses postTH. La biopsia hepática muestra esteatosis (asteriscos) macrovesicular leve acompañada de inflamación (flechas) portal por linfocitos.

mantenía a los 26 meses postTH sin factores de riesgo para recidiva de la enfermedad, es decir, en su peso ideal, sin hiperglucemia o hiperlipidemia, mientras que los otros permanecen con obesidad e hiperlipidemia, es decir, con riesgo de recidiva. Los cuatro están completamente reintegrados a su vida familiar, laboral y social.

El paciente que presentó recidiva de enfermedad con cirrosis biliar secundaria recibió el TH a los 11 años de edad y fue por cirrosis hepática secundaria al uso de metotrexate, ya que había tenido leucemia linfocítica aguda a los cinco años de edad, con marcadores de virus B y C negativos, incluyendo estudios moleculares. Este paciente desarrolló estenosis posTH en el sitio de la anastomosis del colédoco (Figura 3), que fue tratada con plastia en varias ocasiones (Figura 4) y colocación de stent (endoprótesis biliar), tuvo varios episodios de colangitis aguda, resueltos satisfactoriamente con antibióticos; a los 20 meses de evolución postTH fue sometido a laparotomía exploradora, para drenaje de las vías biliares y colocación de sonda en T, misma que se



**Figura 3.** Colangiografía que muestra oclusión a nivel de la unión de los hepáticos.

mantuvo durante varios meses, sin embargo, en la biopsia hepática en esa ocasión ya mostraba cirrosis biliar secundaria a la obstrucción crónica. El paciente sobrevivió 67 meses después del TH y cuando estaba en valoración para retransplante, falleció de sangrado de tubo digestivo alto atendido en otra institución a los 15 años de edad.

## Discusión

La disfunción tardía del injerto puede deberse a múltiples causas como infecciones, complicaciones vasculares o biliares, recurrencia de la enfermedad original, enfermedad linfoproliferativa, poco apego al tratamiento que conlleve a rechazo celular o rechazo crónico.

La probabilidad actuarial de desarrollar autoanticuerpos después del TH en pacientes previamente negativos fue de 23, 42 y 66%, después de seis, 12 y 36 meses del TH en pacientes que lo recibieron por causas ajenas a autoinmuni-



**Figura 4.** Colangiografía posterior a la plastia que muestra visualización completa del árbol biliar.



dad, respectivamente. La presencia de autoanticuerpos está relacionada a la indicación del TH, rechazo y respuesta a tratamiento con esteroides.<sup>3</sup>

La presencia de hepatitis autoinmune implica la reaparición en el injerto de la misma enfermedad por la que se indicó el TH. En este caso se desarrolla en el contexto de supresión inmune y las manifestaciones clásicas de la enfermedad establecidas en los criterios internacionales pueden ser alteradas o suprimidas por la terapia.<sup>2</sup> No se han estandarizado los criterios mínimos para el diagnóstico de hepatitis autoinmune posTH, y no se han aplicado de forma consistente los criterios internacionales. El grado de similitud entre la hepatitis autoinmune pre y posTH permanece incierto. Los pacientes que aquí informamos tuvieron recidiva de enfermedad autoinmune en 30%, sin embargo, la enfermedad vista posTH fue hepatitis autoinmune en dos pacientes que preTH tenían cirrosis biliar primaria, la enfermedad posTH fue confirmada por autoanticuerpos y biopsia hepática, con respuesta satisfactoria en ambos casos a prednisona y micofenolato de mofetilo. En la otra paciente que tenía cirrosis criptogénica preTH seguramente se trataba de hepatitis autoinmune, ya que ésta fue la forma de recurrencia, igualmente con buena respuesta al tratamiento. Es bien sabido que los autoanticuerpos preTH en ocasiones no se identifican inicialmente.<sup>2</sup>

Los pacientes con hepatitis autoinmune que reciben un TH han sido preseleccionados por lo agresivo de su enfermedad. La apariencia de la gravedad de la hepatitis autoinmune posTH refleja la dosis de los antígenos blanco presentes en el donador o la activación directa de los linfocitos del receptor por moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad de células presentadoras de antígeno del donador.<sup>4</sup> La estrategia de tratamiento con prednisona sola o en combinación con azatioprina o micofenolato de mofetilo para la hepatitis autoinmune recurrente posTH se añade al régimen de inmunosupresión, ya que la terapia con tacrolimus o ciclosporina tiene más limitaciones en este sentido.<sup>2</sup> La respuesta a la terapia por lo general es adecuada, lo que confirma la sospecha diagnóstica. Estudios preliminares sugieren que los pacientes que pierden el injerto después de enfermedad *de novo* tienen predominio de colestasis y datos histológicos que sugieren su divergencia del síndrome clásico.<sup>3</sup>

El diagnóstico de la hepatitis autoinmune *de novo* se basa en la exclusión de otras condiciones similares. La pérdida de la tolerancia es la esencia de la enfermedad y debe ser distinguida de la respuesta inmune a un antígeno extraño. Esta distinción es clave cuando se establece la recurrencia o enfermedad *de novo* y la diferenciación de rechazo o infección viral. No existen pruebas convencionales o datos patognómicos.<sup>3</sup> Los términos hepatitis autoinmune postrasplante y disfunción del injerto que simula hepatitis autoinmune reflejan la dificultad para establecer el diagnóstico correcto. Los pacientes en quienes la terapia falla tienen progresión de la fibrosis y posible pérdida del injerto, así como quienes no reciben esteroides progresan a cirrosis, requieren trasplante y pueden fallecer de insuficiencia hepática. Evidencia histológica de proliferación ductular y concentraciones muy

altas de gamma glutamil transpeptidasa, sugieren falla al tratamiento y la presencia de hepatitis autoinmune.<sup>1-3</sup>

Se ha descrito la recidiva posTH de enfermedad autoinmune pero con la aparición de otra entidad como la hepatitis autoinmune en pacientes que recibieron TH por cirrosis biliar primaria;<sup>16</sup> nosotros informamos aquí dos casos.

Aun cuando las dos pacientes que se trasplantaron por cirrosis biliar primaria permanecían con AMA positivo, ninguna tuvo evidencia de recidiva de esta enfermedad en la biopsia hepática. Inicialmente se había sugerido que el esquema de inmunosupresión podría influir en la recurrencia y sobrevida, sin embargo, esto se ha descartado ya que la sobrevida en pacientes que recibieron ciclosporina A posTH fue de 89% a cinco y 10 años, y en los que recibieron tacrolimus como inmunosupresor fue de 97 y 93%; no se encontró una diferencia significativa.<sup>12</sup> La detección de AMA no tuvo efecto en recurrencia, rechazo o sobrevida.<sup>12</sup> En nuestra serie, solamente 6% (n=3) recibió TH por cirrosis biliar primaria, de hecho esta enfermedad la vemos con una frecuencia de 10% en los pacientes atendidos en la Unidad de Hígado.<sup>17</sup>

En un estudio se evaluaron 27 pacientes posTH para estudiar recidiva de esteatohepatitis no alcohólica y se realizaron biopsias hepáticas por protocolo para evaluar recurrencia.<sup>14</sup> Después de cuatro o cinco años posTH, todas las biopsias hepáticas mostraban algún grado de esteatosis en el injerto, al contrario de 20 a 30% de los sujetos trasplantados por otras etiologías. El único factor predictivo independiente fue la dosis acumulada de esteroides. A pesar del desarrollo universal de esteatosis, la presencia de esteatohepatitis se vio en 3 a 27% de los sujetos en el tiempo estudiado. De los cinco pacientes que recibieron TH por esteatohepatitis no alcohólica en este estudio, solo uno (20%) ha tenido recidiva de la enfermedad y otros tres pacientes persisten con obesidad, hiperlipidemia y con el riesgo de manifestarla.

Los pacientes con TH presentan con frecuencia factores de riesgo para el desarrollo de la esteatohepatitis no alcohólica como hiperlipidemia (20 a 66%), hipertensión arterial (41 a 81%), obesidad (39 a 43%), diabetes mellitus (21 a 32%) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajas (52%).<sup>18</sup> En un estudio de pacientes que recibieron TH por cirrosis criptogénica comparados con un grupo control de pacientes que tenían enfermedad colestásica, la presencia de esteatohepatitis no alcohólica postrasplante fue significativamente más frecuente en los primeros (50 *versus* 25%).<sup>18</sup> Las anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático por lo general no correlacionan con la severidad del daño en el injerto.<sup>18</sup>

Los pacientes con TH tienen un alto riesgo de desarrollar síndrome metabólico, la administración de esteroides conlleva un riesgo alto de desarrollar esteatosis hepática, y con los inhibidores de calcineurina, particularmente el tacrolimus, tienen riesgo de diabetes mellitus e hiperlipidemia.

En la población sin trasplante, la piedra angular del manejo de la esteatohepatitis no alcohólica es disminuir de peso con dieta y ejercicio, y el cambio del estilo de vida. La buena condición física ha demostrado ser el mejor modulador de la resistencia a la insulina. Existen algunos estudios piloto sobre el manejo de la esteatohepatitis no alcohólica con manejo

farmacológico, con ácido ursodesoxicólico, antioxidantes y agentes sensibilizantes a la insulina. Entre los agentes más promisorios están los agonistas de PPAR $\gamma$  y rosiglitazone.<sup>19</sup>

Una contraindicación para realizar el TH es el alcoholismo activo. Con frecuencia se encuentran otras alteraciones psiquiátricas como trastornos de personalidad, depresión y ansiedad, que requieren manejo pre y postTH. En particular los trastornos de personalidad han mostrado ser factores predictivos independientes de recaída. La mayoría de los centros tienen psiquiatras o expertos en adicciones como parte del grupo de trasplantes.

En estos pacientes se requiere una evaluación minuciosa preTH para identificar comorbilidades asociadas al alcoholismo que pudieran entorpecer la evolución postTH.

En Estados Unidos, 85% de los programas de TH tiene como requisito seis meses de abstinencia antes del TH.<sup>15</sup> Varios centros requieren monitoreo colateral con familiares, niveles de alcohol en sangre y sobriedad documentada por programas, así como pertenecer a un grupo de apoyo o rehabilitación. Aunque algunos grupos como los franceses han llegado a recomendar tres meses de abstinencia, se ha mostrado que seis meses de abstinencia es un importante factor predictivo de recidiva.<sup>15</sup> En nuestro centro, el requisito de abstinencia es de seis meses<sup>17,20</sup> y todos los pacientes tienen una valoración psiquiátrica preTH y algunos casos continúan con manejo postTH; de hecho, la baja incidencia de recidiva de alcoholismo (un caso de 12, 8.3%) confirma que el manejo es el adecuado.

Se ha sugerido que los pacientes con hepatopatía alcohólica tienen menor índice de rechazo, sin embargo, esto no ha sido comprobado. La sobrevida después de TH de acuerdo a *United Network of Organ Sharing* en hepatitis alcohólica es de 82 y 68% a uno y cinco años, respectivamente.<sup>21</sup>

## Referencias

1. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmunity after liver transplantation. In: Gershwin ME, Vierlig JM, Manns MP, eds. *Liver immunology*. Philadelphia PA: Hanley and Belfus; 2003. pp. 469-480.

2. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self intolerance. *Liver Transplant* 2002;8:505-513.
3. Salcedo M, Pons JA, Sousa JM, Rimola A, Suárez F, Bañares R. De novo autoimmune hepatitis (AIH) after liver transplantation. *J Hepatol* 2001;34:49.
4. Sánchez-Fueyo A, Strom TB. Immunological tolerance and liver transplantation. *J Hepatol* 2004;41:698-705.
5. Kerkar N, Hadzián, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, et al. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998;351:409-413.
6. Gupta P, Hart J, Millis JM, Cronin D, and Brady L. De novo hepatitis with autoimmune antibodies and atypical histology: A rare cause of late graft dysfunction after paediatric liver transplantation. *Transplantation* 2001;71:664-668.
7. O'Grady JG. Recurrence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune chronic hepatitis after liver transplantation: Fact or fancy. In: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, eds. *Therapy in liver diseases. The pathophysiological basis of therapy*. Barcelona: Masson; 1997. pp. 281-285.
8. Tan CK, Sian Ho JM. Concurrent de novo autoimmune hepatitis and recurrence of primary biliary cirrhosis post-liver transplantation. *Liver Transplant* 2001;7:461-465.
9. Kaplan MM, Gershwin ME. Medical progress: Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-1273.
10. Sánchez EQ, Levy MF, Goldstein RM, Fasola CG, Tillery GW, Netto GJ, et al. The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:1583-1588.
11. Sylvestre PB, Batts KP, Burgart LJ, Poterucha JJ, Wiesner RH. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: Histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transplant* 2003;10:1086-1093.
12. 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.
13. Batts KP, Wang X. Recurrence of primary biliary cirrhosis, autoimmune cholangitis and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Clin Liver Dis* 1998;2:421-435.
14. Contos MJ, Choudhury J, Mills AS, Sanyal AJ. The histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:481-500.
15. Watt KD, McCashland TM. Transplantation in the alcoholic patient. *Semin Liver Dis* 2004;24:249-255.
16. Jones DE, James OF, Portmann B, Burt AD, Williams R, Hudson M. Development of autoimmune hepatitis following liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:53-57.
17. Muñoz-Espinosa LE, Cordero-Pérez P, Escobedo-Villarreal MM. Development of a liver unit in Latin America. *Ann Hepatol* 2002;1:80-84.
18. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:686-693.
19. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Non-alcoholic steatohepatitis: Abstract of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202-1219.
20. Escobedo M, Muñoz LE, Nañez H, Pérez E, Martínez A, Hernández M, et al. Evolución postrasplante hepático: Experiencia en el Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, Nuevo León. *Medicina Universitaria* 2001;3:200-207.
21. Lucey MR. Alcoholic liver disease and transplantation. In: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, eds. *Therapy in liver diseases. The pathophysiological basis of therapy*. Barcelona: Masson; 1997. pp.183-195.