



EDITORIAL

Trasplante hepático temprano en hepatitis alcohólica: una opción en el tratamiento del paciente no respondedor a corticoides

Early liver transplantation in alcoholic hepatitis: an option in the treatment of steroid-unresponsive patients

La hepatitis alcohólica (HA) es una manifestación grave de la enfermedad hepática alcohólica y se caracteriza por un deterioro rápido de la función hepática en enfermos con hepatopatía de base que puede conducir a descompensaciones clínicas y a la muerte. Los episodios de HA pueden presentarse en pacientes con una ingesta alcohólica prolongada (incluso durante décadas) y sin manifestaciones clínicas previas de su hepatopatía. El cuadro clínico del paciente con HA suele consistir en el desarrollo reciente de ictericia, ascitis y/o edemas de miembros periféricos, así como dolor abdominal y malestar general. Los pacientes con episodios graves, que se definen como aquellos con un índice de Maddrey > 32 o con un índice de ABIC $> 6,71$, son tributarios de tratamiento específico con corticoides, que conducen a una mejora en la tasa de supervivencia a corto plazo^{1,2}. Sin embargo, la eficacia del tratamiento de primera línea es limitada, puesto que hasta un 40% de los pacientes no responden a los corticoides, asociándose a un mal pronóstico a corto plazo³. Estos pacientes «no respondedores» al tratamiento con corticoides pueden identificarse mediante el modelo de Lille. Así, un paciente con un modelo de Lille $> 0,45$ al séptimo día de tratamiento puede considerarse como un paciente «no respondedor» y con una probabilidad de supervivencia a los 6 meses de solo un 25%⁴. La pregunta que el clínico se plantea en este punto es: ¿existe alguna otra opción terapéutica para el tratamiento del paciente con HA grave sin respuesta a los corticoides? En este contexto, diversas estrategias terapéuticas han sido ensayadas. Entre ellas, la sustitución del corticoide por pentoxifilina, el tratamiento combinado de pentoxifilina al tratamiento corticoideo y la administración concomitante de antioxidantes (por ejemplo, n-acetilcisteína), todos ellos sin una mejora clara en las tasas de supervivencia a los 6 meses⁵⁻⁷. Por otro lado, la opción de trasplante hepático (TH) en la HA hasta ahora no ha sido considerada como opción terapéutica en estos pacientes en la gran mayoría de centros de trasplantes hepáticos. Ello es debido principalmente al peor pronóstico

de este grupo por la alta tasa de complicaciones infecciosas y la recurrencia alcohólica que ponen en peligro la supervivencia del injerto⁸. Sin embargo, datos recientes de cohortes europeas y americanas que han comparado la mortalidad en general y supervivencia del injerto en diferentes etiologías han mostrado que el TH es una opción terapéutica útil y eficaz en pacientes con insuficiencia hepática terminal, incluida la cirrosis alcohólica y el fallo hepático fulminante⁹⁻¹¹, que comparte características clínicas con la HA (por ejemplo, insuficiencia renal, sepsis y mal pronóstico a corto plazo). Además, un reciente análisis retrospectivo de la base de datos de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) ha mostrado supervivencias post-TH similares tanto del paciente como del injerto, en pacientes con cirrosis alcohólica y aquellos trasplantados con un episodio de HA¹². Estos datos permiten señalar que en casos bien seleccionados el TH podría ser considerado una opción válida para los pacientes con formas graves de HA. Sin embargo, esta opción no es posible dado que en España, al igual que en la mayoría de los países, los centros exigen una abstinencia de al menos 6 meses en pacientes con hepatopatía alcohólica. Esta norma tiene 2 objetivos: por una parte asegurarse que el paciente es capaz de lograr una abstinencia prolongada antes del TH, y por otra permitir una mejoría de la enfermedad tras la abstinencia que haga innecesario el TH. De hecho, los pacientes que cumplen con esta normativa de abstinencia cursan con una menor tasa de recidiva y, por ende, un menor riesgo de pérdida del injerto tras el TH¹³. Ha de puntualizarse, sin embargo, que no se ha demostrado que los pacientes trasplantados que incumplieron la norma de los 6 meses tuvieran una mayor mortalidad¹⁴.

Recientemente, un estudio franco-belga ha estudiado el efecto del TH precoz en pacientes con HA grave que no respondieron al tratamiento médico¹⁵. En este estudio de casos y controles se evaluó el impacto del TH en la supervivencia de pacientes con HA grave «no respondedores» a los corticoides, comparándolos con una cohorte control

pareada por edad, género y gravedad de la enfermedad. Los pacientes fueron estrictamente seleccionados en cada centro participante; cada paciente seleccionado contaba con buen soporte social, un contrato de abstinencia, no tenía episodios previos conocidos de descompensación por enfermedad hepática por alcohol ni evidencias de distocia psicosocial. En este estudio, un total de 26 pacientes recibieron TH. La supervivencia a los 6 meses fue de $77 \pm 8\%$ comparada con un $23 \pm 8\%$ en el grupo control ($p < 0,001$). El tiempo de inclusión en lista de TH en el grupo de HA fue de 13 días posterior al diagnóstico de la falta de respuesta aplicando el modelo de Lille. El seguimiento del subgrupo de pacientes trasplantados fue de 24 meses y en el análisis de riesgos comparativos, la supervivencia de la cohorte de TH fue de $71 \pm 9\%$. Un aspecto interesante que cabe comentar es que dentro de las muertes en los 6 primeros meses post-TH ($n = 6$), el 83% fue debido a infecciones, siendo la más prevalente la aspergilosis invasiva ($n = 4$). Los pacientes llevaron un seguimiento muy estricto tras el TH con una media de 11 visitas en 6 meses. Dentro del seguimiento se documentaron 3 recurrencias alcohólicas (a los 720, 740 y 1.140 días post-TH), 2 de las cuales fueron catalogadas como de riesgo (> 30 g/día).

Este innovador y provocativo estudio claramente demuestra el impacto positivo del TH en la supervivencia a corto plazo de los pacientes con HA grave que no responden al tratamiento específico con fármacos de primera línea (por ejemplo, corticoides). Estos resultados cuestionan la tradicional «regla de los 6 meses» de abstinencia alcohólica pre-TH en pacientes con hepatopatía alcohólica. El impacto de este estudio en la comunidad hepatológica ha sido enorme, pues ha supuesto el reto a la norma aceptada en todos los centros, y que está siendo revisada en la actualidad. Existen, sin embargo, varias reflexiones respecto a este estudio.

Primero, la escasez de órganos y la mortalidad en lista ha llevado a una política de distribución según la gravedad del paciente. Así, modelos y estrategias cada vez más refinadas y estrictas se han implementado para la selección de candidatos a TH. En el estudio de Mathurin et al. se realizó un estricto proceso de selección por 4 círculos de equipos médicos constituidos por especialistas en adicciones, hepatólogos, cirujanos, residentes y enfermeras. La unanimidad de los 4 círculos de selección fue necesaria para la indicación del TH. Es por ello que el número relativo de pacientes con HA que fueron candidatos a TH fue muy pequeño en comparación con el programa de trasplante en su conjunto. Así, siguiendo este sistema de selección, los 26 TH realizados en pacientes con HA grave solo representaron el 1,8% de los pacientes con HA, el 2,9% de todos los TH realizados y el 8,3% de los TH por enfermedad hepática por alcohol de los 7 centros participantes durante un periodo de más de 4 años. Por ello, los autores sugieren que la aceptación de esta nueva indicación de TH no es esperable que impacte en exceso el número de pacientes en lista ni la accesibilidad a los hígados para otros pacientes.

Por otra parte, dada la escasez de donantes podría plantearse la posibilidad de un trasplante hepático de donante vivo, aunque es probable que su utilización en este contexto sea muy difícil desde el punto de vista logístico. Los autores descartan esta opción al considerarla poco viable dada la dificultad de evaluar al donante en pocos días y de

proveer una información objetiva relacionada con el riesgo de mortalidad tanto en el donante como en el receptor.

Segundo, es importante destacar que los excelentes resultados obtenidos en este estudio en términos de recidiva y adherencia al tratamiento post-TH son probablemente debidos a la selección estricta y al seguimiento cercano de los pacientes. Es por ello que el TH no está indicado para la mayoría de pacientes con AH, sino para aquellos con un perfil tanto médico como psicosocial adecuado.

Y tercero, este estudio tiene evidentes implicaciones éticas. Desde un punto de vista social, el alcoholismo es aún considerado por la sociedad e incluso por algunos médicos como un hábito pernicioso y una enfermedad «autoinflingida». Por ello, existe cierta reticencia para trasplantar a pacientes con hábito alcohólico. Sin embargo, no hay que olvidar que estudios neurocientíficos han demostrado que la dependencia y el abuso alcohólico es una adicción con un claro sustrato genético y de alteración de la homeostasia cerebral. Es por tanto necesario informar a la sociedad de que el alcoholismo es una enfermedad adictiva que tiene una importante base genética¹⁶. Además, el TH es actualmente una herramienta utilizada activamente en otras situaciones de daño hepático autoinflingido como la insuficiencia hepática aguda por paracetamol o por éxtasis, el uso de drogas intravenosas o el sexo sin protección en algunos casos de hepatitis C y B. El hecho que el TH se niegue específicamente a un subgrupo de pacientes suscita importantes dudas éticas. Los datos del estudio de Mathurin et al. demuestran no solo una tasa de supervivencia mayor en los pacientes trasplantados, sino también una tasa muy baja de recurrencia alcohólica (11,5%). Por tanto, los criterios para negar la accesibilidad del TH a los enfermos seleccionados con HA son difíciles de argumentar. Es pues importante que los diferentes programas de trasplante en España consideren la posibilidad de esta nueva indicación de TH. Dada la organización de los programas de donación de órganos y trasplante en nuestro país, esta nueva indicación de TH debería ser consensuada al igual que los criterios de evaluación de los pacientes alcohólicos, antes de su inclusión en lista.

En resumen, el mensaje principal de este estudio tiene importantes implicaciones clínicas. El paciente con HA grave que no responde a los corticoides puede ser seleccionado para TH, que ofrece una buena supervivencia (que incluso puede ser potencialmente mejorada con profilaxis antifúngica) y tiene una baja tasa de recidivas con un seguimiento adecuado. Este grupo de pacientes puede constituir una excepción a la regla de los 6 meses. Esta nueva estrategia debe ser sometida a discusión por la comunidad clínica y científica, y requiere de mejores estrategias de monitorización y tratamientos para el alcoholismo antes y después del TH.

Bibliografía

1. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011;60:255-60.
2. Domínguez M, Rincón D, Abalde JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system allows prognostic stratification in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2747-55.

3. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol*. 2008;48:465–70.
4. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007;45:1348–54.
5. Sidhu SS, Goyal O, Singla P, Gupta D, Sood A, Chhina RS, et al. Corticosteroid Plus Pentoxifylline Is Not Better than Corticosteroid Alone for Improving Survival in Severe Alcoholic Hepatitis (COPE Trial). *Dig Dis Sci*. 2012, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-012-2097-4>.
6. Mathrin P, Louvet A, Nahon P, Diaz E, Carbonell N, Boursier J, et al. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis does not improve 6-month survival: results of the CORPENTOX trial. *Hepatology*. 2012;54 Suppl. 1:391A.
7. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetyl cysteine in alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1781–9.
8. Keefe EB. Comorbidities of alcoholic liver disease that affect outcome of orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1997;3:251–7.
9. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3 month and 12 month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet*. 2006;367:225–32.
10. Consensus conference: indications for liver transplantation, January 19 and 20, 2005 Lyon-Palais de Congres: text of recommendations (long version). *Liver Transplantation*. 2006;12:998–2011.
11. Lucey M, Schaubel DE, Guidinger MK, Tome S, Merion RM. Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortality and transplant survival benefit. *Hepatology*. 2009;50:400–6.
12. Singal AK, Bashir H, Anand BS, Jampana SC, Singal V, Kuo YF. Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: Exploratory analysis from UNOS database. *Hepatology*. 2011, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.25544>.
13. Tandon P, Goodman KJ, Ma MM, Wong WW, Mason AL, Meeberg G, et al. A shorter duration of pre-transplant abstinence predicts problem drinking after liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1700–6.
14. Beresford TP, Everson GT. Liver Transplantation for alcoholic liver disease: bias, beliefs, 6 month rule and relapse – but where are the data. *Liver Transpl*. 2002;6:777–8.
15. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1790–800.
16. Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut*. 2011;67:150–9.

José Altamirano, Javier Michelena,
Verónica Prado y Joan Caballería

Servicio de Hepatología, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic & Centre Esther Koplowitz, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi y Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

Ramón Bataller^{a,b,*}

^a *Servicio de Hepatología, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic & Centre Esther Koplowitz, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi y Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España*

^b *Gastroenterology and Hepatology Division, Departments of Medicine and Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, Estados Unidos*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bataller@med.unc.edu (R. Bataller).