

Trasplante hepático en las enfermedades hepáticas de origen autoinmune y estudio de sus manifestaciones
extrahepáticas.

Gema Vázquez Contreras



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.
Departamento de Medicina.**

TÍTULO:

Trasplante hepático en las enfermedades hepáticas de origen autoinmune y estudio de sus manifestaciones extrahepáticas.

AUTORA: Gema Vázquez Contreras.

DIRECTOR: Profesor Valentín Cuervas-Mons Martínez.

CO-DIRECTORA: Doctora María Trapero Marugán.

A Valentín y a María, por las horas extras dedicadas y por guiarme durante el largo camino; a Ana por su paciencia infinita.

A mi madre, mi padre y mi hermano, por ser los pilares de mi vida y apoyarme en cada una de las decisiones que he tomado.

A mis abuelas, por estar siempre orgullosas haga lo que haga.

A mi tía Isi y mi tío Cristino, por haber sido en parte culpables de esta hazaña.

A Jose porque sin ti esto hoy no sería posible, por ser el mejor compañero de viaje.

A Martina, por este giro de 180º que le has dado a mi vida, porque ahora la vida es aún más bonita.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS.....	9
ÍNDICE DE FIGURAS.....	11
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	13
RESUMEN.....	15
1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 El sistema inmune y la autoinmunidad.....	19
1.1.1 Generalidades.....	19
1.1.2 Tolerancia inmunológica.....	19
1.1.3 Autoinmunidad.....	20
1.2 Las enfermedades hepáticas autoinmunes.....	21
1.2.1 Hepatitis autoinmune.....	21
1.2.2 Colangitis esclerosante primaria.....	26
1.2.3 Colangitis biliar primaria.....	31
1.2.4 Síndrome de solapamiento.....	35
1.3 Trasplante hepático.....	38
2. OBJETIVOS.....	41
2.1 Objetivo principal.....	41
2.2 Objetivos secundarios.....	41
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	43
3.1 Población de estudio.....	43
3.2 Diseño del estudio.....	43
3.3 Muestra y tamaño muestral.....	43
3.4 Variables recogidas.....	43
3.5 Recogida de datos.....	44
3.6 Análisis estadístico.....	44

3.7 Aspectos ético-legales.....	46
4. RESULTADOS.....	47
4.1 Análisis descriptivo.....	47
4.1.1 Variables demográficas y clínicas.....	47
4.1.2 Variables relativas a evolución y pronóstico.....	54
4.1.2.1 Recidiva de la enfermedad hepática autoinmune.....	54
4.1.2.2 Inmunosupresión recibida.....	55
4.1.2.3 Supervivencia del injerto.....	58
4.1.2.4 Supervivencia del paciente.....	59
4.2 Análisis de supervivencia.....	60
4.2.1 Análisis de supervivencia general y disgregada por patología autoinmune hepática.....	60
4.2.2 Análisis de supervivencia general por periodos.....	62
4.2.3 Supervivencia del paciente libre de recidiva general y disgregada por patología autoinmune hepática.....	64
4.2.4 Supervivencia del paciente libre de recidiva por periodos.....	67
4.2.5 Incidencia acumulada de recidiva general y disgregada por patología autoinmune hepática.....	69
4.2.6 Posibles factores que pueden afectar a la supervivencia.....	72
4.2.6.1 Enfermedad Inflamatoria Intestinal....	72
4.2.6.2 Conectivopatía.....	76
4.2.6.3 Edad al trasplante.....	77
4.2.6.4 Discordancia donante/receptor de género y serología de CMV.....	78

4.2.6.5	Triple inmunosupresión.....	80
4.3	Estudios de asociación de diversos factores para la aparición de eventos.....	81
4.3.1	Recidiva de la enfermedad hepática autoinmune.....	81
4.3.2	Necesidad de retrasplante en función del tipo de patología hepática.....	84
4.3.3	Rechazo crónico.....	85
5.	DISCUSIÓN.....	89
5.1	Análisis descriptivo.....	89
5.1.1	Distribución de la patología hepática.....	89
5.1.2	Características epidemiológicas.....	89
5.1.3	Características bioquímicas. Distribución de los anticuerpos.....	90
5.1.4	Manifestaciones autoinmunes extrahepáticas.....	91
5.1.5	Variables descriptivas relativas al trasplante hepático.....	93
5.1.6	Variables relativas a la evolución y el pronóstico.....	96
5.2	Análisis de supervivencia general y factores asociados.....	100
5.3	Análisis de supervivencia del paciente libre de recidiva y factores asociados.....	104
5.4	Estudios de asociación de diversos factores para la aparición de eventos.....	107
5.4.1	Rechazo crónico.....	107
5.4.2	Retrasplante.....	108
6.	CONCLUSIONES.....	111
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	113
8.	ANEXOS.....	121

8.1 Listado de variables.....	121
8.2 Aprobación del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.....	124

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Distribución de los anticuerpos en las diferentes hepatopatías autoinmunes.

Tabla 2. Distribución de las manifestaciones autoinmunes extrahepáticas en las diferentes hepatopatías autoinmunes.

Tabla 3. Características generales de la muestra (1).

Tabla 4. Características generales de la muestra (2).

Tabla 5. Complicaciones post-trasplante.

Tabla 6. Recidiva de la enfermedad hepática autoinmune.

Tabla 7. Inmunosupresión recibida por patología hepática autoinmune.

Tabla 8. Recidiva por épocas e inmunosupresión recibida.

Tabla 9. Causas de retrasplante y tercer trasplante.

Tabla 10. Exitus y causas del mismo.

Tabla 11. Supervivencia según hepatopatía y general a los 5, 10 y 15 años.

Tabla 12. Supervivencia libre de recidiva según hepatopatía y general a los 5, 10 y 15 años.

Tabla 13. Asociación de diversos factores con la aparición de recidiva de la enfermedad hepática autoinmune mediante análisis de regresión logística.

Tabla 14. Tabla de contingencia necesidad de retrasplante vs tipo de enfermedad autoinmune hepática.

Tabla 15. Asociación del riesgo de retrasplante según el tipo de hepatopatía mediante regresión logística tomando CEP como variable de referencia.

Tabla 16. Tabla de contingencia rechazo crónico vs EII.

Tabla 17. Tabla de contingencia rechazo crónico vs colectomía/cirugía resectiva.

Tabla 18. Tabla de contingencia rechazo crónico vs conectivopatía.

Tabla 19. Asociación de diversos factores con la aparición de rechazo crónico mediante análisis de regresión logística.

Trasplante hepático en las enfermedades hepáticas de origen autoinmune y estudio de sus manifestaciones
extrahepáticas.

Gema Vázquez Contreras

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Causas de trasplante hepático generales.

Figura 2. Evolución temporal de las enfermedades que indicaron el trasplante hepático.
Hepatopatías autoinmunes vs otras.

Figura 3. Causas de trasplante según enfermedad hepática autoinmune.

Figura 4. Inmunosupresión y recidiva.

Figura 5. Supervivencia del paciente después del trasplante en el global de la serie.

Figura 6. Supervivencia disgregada por patología hepática autoinmune.

Figura 7. Supervivencia del paciente según enfermedad que indicó el trasplante por
época de trasplante (1986 a 2016).

Figura 8. Supervivencia libre de recidiva general.

Figura 9. Supervivencia libre de recidiva disgregada por patología hepática autoinmune.

Figura 10. Supervivencia libre de recidiva en pacientes trasplantados por enfermedad
hepática autoinmune por época de trasplante.

Figura 11. Curva de incidencia acumulativa para recidiva con muerte como evento
competitivo.

Figura 12. Curva de incidencia acumulativa para recidiva con muerte como evento
competitivo en pacientes con HAI y SLP.

Figura 13. Curva de incidencia acumulativa para recidiva con muerte como evento
competitivo en pacientes con CEP.

Figura 14. Curva de incidencia acumulativa para recidiva con muerte como evento
competitivo en pacientes con CBP.

Figura 15. Curva de supervivencia de pacientes con CEP según presenten o no EII
desde diagnóstico de hepatopatía.

Figura 16. Curva de supervivencia de pacientes con CEP según el momento de
aparición de la EII.

Figura 17. Curva de supervivencia de pacientes con CEP y EII según se haya realizado o no colectomía o cirugía resectiva desde el diagnóstico de la hepatopatía.

Figura 18. Curva de supervivencia de pacientes con CEP y EII según se haya realizado o no colectomía o cirugía resectiva desde el momento del trasplante.

Figura 19. Curva de supervivencia según presencia o ausencia de conectivopatía.

Figura 20. Curva de supervivencia según edad al trasplante.

Figura 21. Curva de supervivencia según discordancia donante/receptor del género.

Figura 22. Curva de supervivencia según discordancia donante/receptor de serología del CMV.

Figura 23. Curva de supervivencia según haya recibido o no triple inmunosupresión.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A: adenina

ALT: alanino aminotransferasa

AMA: anticuerpos antimitocondriales

AML: anticuerpos anti músculo liso

AZA: azatioprina

Anti LC1: anticuerpos contra el citosol hepático tipo 1

Anti LKM: anticuerpos contra los microsomas hepato-renales

Anti SLA/LP: anticuerpos contra los antígenos hepáticos solubles

ANA: anticuerpos antinucleares

AR: artritis reumatoide

ASBT: apical sodium-dependent bile acid transporter

ASGPR: anticuerpos contra el receptor de la asialoglicoproteína

AUDC: ácido ursodeoxicólico

CBP: colangitis biliar primaria

CCR: cáncer colorrectal

CEP: colangitis esclerosante primaria

CIF: función acumulativa de incidencia

CMV: citomegalovirus

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

CREST: calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias

CU: colitis ulcerosa

CyA: Ciclosporina

DE: desviación estándar

EASL: asociación europea para el estudio del hígado

EC: enfermedad de Crohn

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

ELTR: Registro europeo de trasplante hepático

FA: fosfatasa alcalina

G: guanina

GGT: gamma-glutamil transferasa

HAI: hepatitis autoinmune

HLA: antígenos leucocitarios humanos

HUPHM: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

IC: intervalo de confianza

Ig: inmunoglobulina

IL: interleucina

INR: índice internacional normalizado

MELD: model for end-stage liver disease

MMF: micofenolato de mofetilo

OCA: ácido obeticólico

OR: odds ratio

p- ANCA: anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos perinuclear

PCR: proteína C reactiva

RM: resonancia magnética

SLP: síndrome de solapamiento

TNF: factor de necrosis tumoral

VHA: virus de la hepatitis A

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades hepáticas autoinmunes representan un 5 % dentro del total de enfermedades hepáticas. Según datos del registro español de trasplante hepático (RETH), la suma de hepatitis autoinmune (HAI), colangitis esclerosante primaria (CEP) y colangitis biliar primaria (CBP), representa el 6,2 % del total de las indicaciones de trasplante hepático. La supervivencia a largo plazo después del trasplante es elevada y similar en estas indicaciones. En la HAI, la supervivencia es del 79,4 %, 70,8 % y 60,3 % a los 5, 10 y 15 años respectivamente; en la CEP del 91 % al primer año, del 82 % a los 5 años y del 74 % a los 10 años y en la CBP del 94 %, 91 % y 82 % al año, 3 años y 5 años respectivamente.

Las manifestaciones autoinmunes extrahepáticas, son frecuentes en estos pacientes en el momento del trasplante. Un 20 % - 49 % de los pacientes con HAI, siendo las más frecuentes las endocrinológicas (tiroiditis autoinmunes). En la CEP la principal manifestación extrahepática es la EII, sobre todo la colitis ulcerosa (CU). En la CBP son bastante frecuentes, en torno al 70-80 % de los casos, siendo las enfermedades reumáticas las más frecuentes (Sjögren, esclerosis sistémica, y artritis reumatoide (AR)).

OBJETIVOS.

El objetivo principal fue analizar la incidencia y evolución temporal del trasplante hepático en pacientes con enfermedades autoinmunes hepáticas (HAI, CBP, CEP y SLP). Los objetivos secundarios fueron describir la incidencia de las manifestaciones autoinmunes extrahepáticas y estudiar la supervivencia postrasplante tanto del paciente como del injerto hepático

MATERIALES Y METODOS.

Estudio observacional retrospectivo. Se recogieron los datos de todos los pacientes sometidos a trasplante hepático por enfermedades autoinmunes hepáticas (HAI, CEP, CBP y SLP) en el Hospital Universitario Puerta de Hierro entre 1986 y 2016, para asegurar un seguimiento posterior de al menos 2 años.

RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio se trasplantaron 68 pacientes por enfermedad hepática de causa autoinmune. Representan un 8,92 % sobre el total de los pacientes

trasplantados hepáticos por cualquier causa, siendo así una causa poco frecuente de trasplante hepático. Se dividió la muestra en 4 bloques temporales para valorar la evolución a lo largo de los años de las indicaciones de trasplante hepático en pacientes con hepatopatías autoinmunes, observándose una disminución progresiva del número de trasplantes hepáticos por enfermedad hepática autoinmune durante el periodo de estudio (13,63 % en el periodo 1986-1993; 11,16 % en el periodo 1994-2000; 7,2 % en el periodo 2001-2008 y 3,4 % en el periodo 2009-2016).

En cuanto a la distribución de las enfermedades hepáticas autoinmunes, la más frecuente fue la CBP (39 pacientes, 57,35 %), seguida por HAI (14 pacientes, 20,59 %); menos frecuente fue la CEP (12 pacientes, 17,6 %) y únicamente 3 pacientes presentaban SLP (7,35 %).

Las enfermedades autoinmunes asociadas las presentaban 27 pacientes (39 %). La más frecuente fue la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), presente en 12 pacientes (16 % sobre el total) y dentro de esta, la más frecuente fue la colitis ulcerosa (CU) (8 de los 12 pacientes).

Los pacientes con CEP presentaron con mayor frecuencia alguna patología asociada. La patología más descrita fue la EII (83 %) siendo la CU la más frecuente (50 %). Le sigue la HAI y SLP con un 36 % de los pacientes, siendo en estos también la EII tipo CU la patología más descrita. Por último los pacientes con CBP son los que presentan la menor frecuencia de patología extrahepática con un 23 %, con el síndrome de Sjögren como patología más descrita, seguida por la enfermedad tiroidea autoinmune.

En cuanto a la supervivencia del paciente, prácticamente la mitad de nuestros pacientes, un 51,5 %, seguían vivos al finalizar el tiempo de seguimiento, presentando este tiempos muy variables, desde un mínimo de dos años hasta los casi veinte. Las tasas de supervivencia a los 5, 10 y 15 años se sitúan en torno al 75 %, 68 % y 57 % respectivamente. Separados por bloques temporales, se observa una mayor supervivencia en los últimos años respecto a los primeros sin ser estos resultados estadísticamente significativos ($p=0,6$). Las causas de muerte más frecuentes fueron la patología infecciosa y las complicaciones relacionadas con la cirugía.

De los pacientes con HAI y SLP fallecieron el 41 % describiéndose una supervivencia a los 5, 10 y 15 años del 76 %, 64 % y 56 % respectivamente. En este grupo la causa más frecuente de muerte fueron las complicaciones relacionadas con la cirugía. En cuanto a los pacientes con CEP al final del seguimiento habían fallecido un

33 % con una supervivencia del 83 % a los 5 y 10 años y del 59 % a los 15 años. De las causas de muerte, la más frecuente fue la patología infecciosa. Por último, los pacientes con CBP son los que tenían una tasa de supervivencia menor en nuestro estudio. Al final del seguimiento habían fallecido más de la mitad de los pacientes, un 59 %. Las tasas de supervivencia a los 5, 10 y 15 años fueron del 72 %, 66 % y 47 % respectivamente. De nuevo la causa más frecuente de muerte en estos pacientes fue la patología infecciosa.

Se estudió la posible asociación con la supervivencia de distintos eventos. En cuanto a la EII, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los pacientes que presentaban EII frente a los que no ($p = 0,79$), sin haber tampoco relación en función del momento de aparición de la EII, antes o después del trasplante ($P = 0,49$). En cuanto a la realización de colectomía, se encontró una mayor supervivencia en aquellos a los que se les había realizado colectomía ($p = 0,04$).

La recidiva de la enfermedad original fue un evento relativamente frecuente en nuestra muestra con un 28 % de nuestros pacientes, describiéndose una supervivencia del paciente libre de recidiva a los 5, 10 y 15 años del 63 %, 54 % y 36 % respectivamente. El grupo en el que más recidivó la enfermedad hepática fue el de la HAI y SLP con un 30 % de los casos, seguido por la CBP con un 28 % y, por último, el grupo de CEP con un 26 %. En el análisis de eventos competitivos, fueron los pacientes con HAI y SLP los que presentaban mayor riesgo de recidiva con un 22 % a los 3 años, llegando al 41 % a los 15 años, seguido por CBP que en los primeros 3 años presentan un menor riesgo, un 6 %, que asciende hasta el 37 % a los 15 años, por último, la CEP presenta un menor riesgo de recidiva con tan solo un 8 % a los 3 años y un máximo de 29 % a los 15 años del trasplante. Separados por bloques temporales, se observa una mayor supervivencia del paciente libre de recidiva en los últimos años respecto a los primeros sin ser estos datos estadísticamente significativos ($p=0,5$).

Se estudió la posible asociación de aparición de recidiva con determinados factores. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la edad del receptor al momento del trasplante (OR 0,95 IC 95 % 0,92 – 0,99, $p = 0,02$), encontrando un menor riesgo cuanto mayor es la edad al trasplante. Del resto de variables que se analizaron, aunque en ninguna se encontraron diferencias significativas, existió tendencia a incrementar la recidiva, en la presencia de EII (OR 1,33 IC 95 % 0,35 – 5,2, $p = 0,65$), la conectivopatía (OR 1,03 IC 95 % 0,18 – 5,85, $p = 0,96$) y la discordancia de género (OR 1,93 IC 95 % 0,65 - 5,75, $p = 0,22$). Las variables que mostraron tendencia no

significativa a menor recidiva fueron la realización de colectomía (OR 0,83 IC 95 % 0,81 - 8,52, $p = 0,87$), la discordancia de serología de CMV (OR 0,73 IC 95 % 0,24 - 2,15, $p = 0,57$) y la edad del donante menor de 50 años (OR 0,99 IC 95 % 0,96 - 1,01, $p = 0,5$).

El rechazo crónico se observó en el 8 % de nuestra muestra. Por patologías los que más presentaron rechazo crónico fueron los pacientes con CBP (16 %) seguido por los pacientes con HAI y SLP (12,5 %). De los pacientes con CEP ninguno presentó rechazo crónico. De las posibles asociaciones para el rechazo crónico, ninguna de las variables analizadas mostró diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto la necesidad de retrasplante, un 23 % de nuestra muestra lo precisó, siendo las causas más frecuentes el rechazo crónico, la recidiva de la enfermedad autoinmune y la disfunción del injerto por otras causas.

CONCLUSIONES.

La enfermedad hepática autoinmune es una indicación infrecuente de trasplante hepático (8,9 %), con una progresiva disminución a lo largo de las tres décadas de estudio. Los resultados del trasplante en estas patologías son buenos, con supervivencia del paciente del 68 % y 57 % a los 10 y 15 años, respectivamente, sin diferencias significativas entre las diferentes enfermedades autoinmunes hepáticas. Se observa un progresivo aumento durante la última década de la supervivencia de los pacientes trasplantados por enfermedades hepáticas autoinmunes.

La patología extrahepática de origen inmune se observó en el 40% de los pacientes, siendo la enfermedad inflamatoria intestinal la patología más frecuente.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 EL SISTEMA INMUNE Y LA AUTOINMUNIDAD.

1.1.1. GENERALIDADES.

El sistema inmune es quien se encarga de la protección frente a agresiones externas e internas (por ejemplo, las neoplasias). Se clasifica en sistema inmune innato y sistema inmune adquirido.

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa. Está constituido por barreras (físicas y químicas), por células (monocito/macrófago, célula *natural killer*) y por un componente humoral (complemento, citoquinas y reactantes de fase aguda). Ofrece una respuesta rápida e inespecífica. No genera memoria, por lo que no aumenta su intensidad con las siguientes exposiciones.

El sistema inmune adquirido se basa en el reconocimiento específico de antígenos. Está compuesto por un componente celular y un componente humoral (inmunoglobulinas y citocinas). Es fundamental en su funcionamiento la presencia de células presentadoras de antígenos (linfocitos B, células dendríticas y monocitos/macrófagos).

Dentro del componente celular, encontramos los linfocitos B y T. Los linfocitos B se encargan de la producción de anticuerpos y actúan como células presentadoras de antígenos. Los linfocitos T a su vez se subdividen en linfocitos T CD8, encargadas de la respuesta citotóxica y linfocitos T CD4, que organizan distintos tipos de respuesta (Th 1: citotóxica; Th 2: humoral y Th3: reguladora).

El sistema inmune adquirido puede generar memoria, lo que conduce a una respuesta más intensa y rápida en las siguientes exposiciones al mismo antígeno. Tiene un período de latencia mayor que el sistema inmune innato.

1.1.2. TOLERANCIA INMUNOLÓGICA.

La tolerancia frente a antígenos propios se mantiene por procesos de selección que impiden la maduración de linfocitos específicos frente a antígenos propios y por mecanismos que inactivan o eliminan los linfocitos autorreactivos que maduran. La tolerancia se clasifica en tolerancia central y periférica. La tolerancia central se lleva a cabo en los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea), y se encarga de eliminar los linfocitos inmaduros y autorreactivos. Pese a este mecanismo, hay linfocitos

autorreactivos que son capaces de escapar de este proceso y salir a la circulación. Es sobre estas células donde actúa la tolerancia periférica. La tolerancia periférica se compone de varios procesos: la anergia clonal (inactivación funcional de los linfocitos autorreactivos sin muerte celular), la supresión (llevada a cabo por los linfocitos reguladores) y la ignorancia inmunológica (ausencia de respuesta inmune cuyo mecanismo exacto no es aún bien conocido).

1.1.3. AUTOINMUNIDAD.

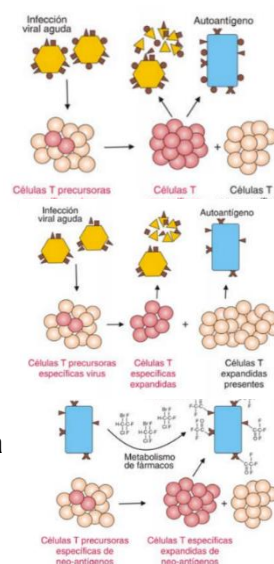
Cuando la tolerancia inmunológica se pierde, aparece la autoinmunidad. La autoinmunidad es una condición en la cual el huésped organiza una respuesta inmune contra sus propias células y tejidos.

Los factores que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad son la predisposición genética (fundamentalmente con HLA (antígeno leucocitario humano) tipo I y II, aunque también genes no HLA), los factores hormonales y los factores ambientales (infecciones, medicamentos, sustancias químicas, estrés físico o psicológico...).

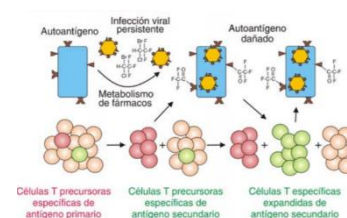
El inicio de la enfermedad autoinmune es un proceso multifactorial y complejo que requiere de componentes genéticos que interactúen con acontecimientos ambientales.

Los distintos mecanismos de pérdida de la tolerancia inmune pueden ser:

- Mimetismo molecular antígeno específico. La respuesta inmune ataca tanto al agente infeccioso como al propio individuo.
- Activación-no específica de antígeno. En respuesta al microorganismo se genera una respuesta inflamatoria masiva.
- Metabolismo de fármacos: El metabolismo de un medicamento puede provocar modificaciones en una proteína convirtiéndola en un neo-antígeno.



- Propagación del epítipo: El ataque autoinmune genera daño tisular, donde inevitablemente se forman nuevos antígenos que también serán reconocidos, exacerbando el daño y propagando y perpetrando la enfermedad.



1.2 LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES HEPÁTICAS.

Las enfermedades autoinmunes integran un grupo de patologías complejas caracterizadas por la pérdida de la tolerancia inmune a diferentes proteínas celulares, dando como resultado enfermedades crónicas y progresivas. Pueden ser sistémicas o específica de órganos, dependiendo de la distribución de los autoantígenos que reconozcan. La prevalencia de las mismas en nuestro medio está en torno al 8% de la población.

Dentro de las enfermedades hepáticas de origen autoinmune, se clasifican dependiendo de la célula diana dañada, el hepatocito en el caso de la hepatitis autoinmune (HAI) o células del epitelio biliar cuando se trata de la colangitis esclerosante primaria (CEP) o la colangitis biliar primaria (CBP). En el caso del síndrome de solapamiento (SLP), las células diana pueden ser ambas. Representan un 5% dentro del total de enfermedades hepáticas.

1.2.1. HEPATITIS AUTOINMUNE.

1.2.1.1. Epidemiología.

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatitis crónica de curso generalmente progresivo. Tiene una prevalencia baja de unos 16-18/100.000 habitantes en Europa (1). Según algunos estudios parece que la incidencia en los últimos años en España, Dinamarca y en los Países Bajos está aumentando. Se cree como posible hipótesis, que es debido a un aumento de las condiciones higiénicas con menor exposición microbiana que conllevaría a un aumento de respuesta inmune y autoinmune en la población (2). Puede afectar a cualquier edad y sexo, aunque lo más frecuente es la afectación de las mujeres con un ratio 4:1; incluso mayor, 10:1 en la HAI tipo 2 (2), y sobre todo en edades comprendidas entre los 10 - 30 años (3).

1.2.1.2. Etiología.

Su etiología es desconocida, aunque se considera como hipótesis más aceptada que la existencia de un factor ambiental desencadena una respuesta de los linfocitos T citotóxicos en un huésped genéticamente predispuesto desembocando en un proceso progresivo de inflamación y fibrosis hepática. Se ha demostrado su asociación con los haplotipos HLA, encontrándose una mayor relación del HLA DR3, más frecuente en edad pediátrica y formas graves, y DR4, más habitual en la enfermedad de inicio tardío, mayores manifestaciones extrahepáticas y respuesta favorable a esteroides, en la HAI tipo 1; y una mayor asociación del HLA DR7 en la HAI tipo 2, teniendo estos una evolución más tórpida y por tanto peor pronóstico (4).

Además de los genes HLA, también se han asociado otras alteraciones genéticas. Se ha relacionado un aumento de HAI tipo 1 en la variante genética donde se sustituye la A (adenina) por G (guanina) en el exón 1 del CTLA-4, o un polimorfismo en la posición 308 en el gen promotor del factor de necrosis tumoral (TNF) que además confiere una peor respuesta a corticoides. En cuanto a la HAI tipo 2, se ha puesto en relación con mutaciones en el gen AIRE1, que implica un peor pronóstico y un aumento de las manifestaciones extrahepáticas(2,4).

Con respecto a los autoantígenos responsables de iniciar la cascada de eventos se han relacionado con (4):

- Receptor de asialoglicoproteína, una proteína de membrana específica hepática que se expresa de manera abundante en los hepatocitos periportales.
- CYP2D6, en la HAI tipo 2, los anticuerpos contra los microsomas hepato-renales (antiLKM) se dirigen contra un epítipo de la CYP2D6.
- Antígeno soluble hepático: dirigido frente a una única enzima perteneciente a la familia de las piridoxin reductasas. El autoanticuerpo que se dirige contra ellas es el anticuerpo contra los antígenos hepáticos solubles (anti SLA/LP).

Como posibles desencadenantes se han relacionado las hepatitis virales, tanto el virus de la hepatitis C (VHC) como el virus de la hepatitis B (VHB); antibióticos como la minociclina o la nitrofurantoína; o fármacos biológicos como el adalimumab o infliximab (2,4).

1.2.1.3. Clínica y diagnóstico.

Clínicamente tiene una presentación heterogénea y suele ser fluctuante, alternando periodos de mayor intensidad con otros de menor intensidad. Su espectro de presentación podría resumirse en tres formas, una aguda, pudiendo debutar como una hepatitis fulminante, una progresiva y por último puede presentarse en forma de hepatopatía crónica con las manifestaciones propias de la hipertensión portal.

Aproximadamente un 40 % de los pacientes tienen una historia familiar de enfermedades autoinmunes, sobre todo tiroiditis autoinmune y diabetes mellitus (DM) tipo 1 y hasta un 20 % presentaban previamente o desarrollan posteriormente otras manifestaciones autoinmunes extrahepáticas (4).

Las manifestaciones autoinmunes extrahepáticas son muy variadas e incluyen artralgias, exantemas cutáneos, glomerulonefritis, púrpura trombocitopénica, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y varios trastornos pulmonares, endocrinológicos y neurológicos.

Las más frecuentes son las manifestaciones endocrinológicas, siendo las tiroiditis autoinmunes las más asociadas (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves o tiroiditis inespecífica) seguidas por la diabetes mellitus tipo 1. A nivel cutáneo se asocia especialmente con la psoriasis, aunque también puede presentarse con alopecia o vitíligo. De las enfermedades reumáticas tienen especial importancia la artritis reumatoide (AR) y el síndrome de Sjögren, con una frecuencia de 3 % y 7 % respectivamente. A nivel intestinal destaca su asociación con la celiaquía y con la enfermedad inflamatoria intestinal, aunque esta última se asocia especialmente en pacientes con CEP y por tanto es más frecuente en pacientes que presentan síndrome de solapamiento HAI/CEP(5). Menos frecuentes son la crioglobulinemia o la pancreatitis autoinmune (6). En general, estas manifestaciones extrahepáticas podemos encontrarlas hasta en un 20-49 % de los pacientes (5). Su aparición es más algo frecuente en la HAI tipo 1 presentándose en un 22-46 % de los pacientes, y ligeramente menor en la HAI tipo 2, donde se presenta en un 20-36 % de los casos. Se concentran sobre todo en el sexo femenino y la edad no parece ser un factor determinante para su aparición.

La clasificación de la HAI actualmente aceptada describe dos formas principales (7):

- HAI tipo 1: caracterizada por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-músculo liso (AML), y hasta en un 60 % de los casos anti

SLA/LP. Es el subtipo más frecuente, representando en torno al 70-80 % de los casos. Tiene mayor incidencia en el sexo femenino con una proporción 4:1. Puede presentarse en todas las edades y responde mejor al tratamiento (7).

- HAI tipo 2: Caracterizada por los anticuerpos anti-LKM 1 y anti-LKM 3 y anticuerpos contra el citosol hepático tipo 1 (anti LC-1). Mucho más frecuente en las mujeres, 10:1. Puede presentarse también en todos los rangos de edad, aunque es más frecuente en la adolescencia y en adultos jóvenes. Es más frecuente que sea resistente al tratamiento y las recaídas de la enfermedad ocurren en un mayor porcentaje de los casos (7).

Se caracteriza por un patrón de citólisis junto con un aumento de la fracción de gammaglobulinas, típicamente elevación de inmunoglobulina (Ig) G con IgA e IgM dentro de los valores normales, secundaria a la proliferación policlonal de linfocitos B. Además los valores de IgG pueden usarse para el seguimiento ya que su aumento es un buen indicador de actividad y su descenso traduce una remisión de la enfermedad (8).

En cuanto a los autoanticuerpos característicos, se incluyen los ANA, (habitualmente con un patrón homogéneo), los AML, los anti LKM, los anti LC-1 y los anti SLA/LP, siendo este último el de mayor precisión diagnóstica, con un valor predictivo positivo de casi 100 %, aunque solo se encuentran en un 10-30 % de los casos. Además, los anti SLA/LP se relacionan con mayor gravedad y peor pronóstico.

Se consideran positivos valores que presenten una dilución de 1:40 o más en adultos, mientras que en los niños se consideran positivos con diluciones de 1:20 para los ANA y 1:10 para los AML (3,8).

Otros autoanticuerpos menos usados son los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos perinuclear (p-ANCA), más frecuente en la HAI tipo 1 y los anticuerpos contra el receptor de la asialoglicoproteína (ASGPR).

1.2.1.4. Tratamiento y pronóstico

Su tratamiento se basa en reducir la respuesta inmunológica mediante la utilización de corticoides e inmunosupresores. Está indicado en presencia de actividad de la enfermedad o daño hepático moderado grave. En aquellos casos sin evidencia de actividad y con daño hepático leve/moderado, la decisión de iniciar o no tratamiento se basa en la edad, la presencia de comorbilidades, la serología y las preferencias del paciente (3).

El objetivo del tratamiento es obtener una remisión completa, bioquímica (normalización de transaminasas y niveles de IgG), inmunológica e histológica, o disminuir la progresión del daño hepático, siendo a veces necesario tratamiento indefinido. Como primera línea de tratamiento la terapia más utilizada es la combinación de prednisolona o budesonida, a la menor dosis posible, y azatioprina (AZA) como inducción y mantenimiento de la remisión de la HAI. En caso de intolerancia a la azatioprina esta puede ser sustituida por 6-mercaptopurina. Como segunda línea el fármaco más utilizado es el micofenolato de mofetilo (MMF) y en tercera línea se recomienda el uso de inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus o la ciclosporina (9,10).

Con este esquema de tratamiento solo el 80 % de los pacientes con HAI presentan una adecuada respuesta. Para aquellos que no, se propone el uso de fármacos biológicos como el infliximab (anti TNF), rituximab (anti CD20) o tocilizumab (anti interleucina (IL) -6), aunque no se ha demostrado cuál debe ser el momento de inicio de los mismos (9-11).

El tiempo medio aproximado para inducir una remisión completa oscila entre los 6-12 meses. De hecho, los pacientes que no normalizan las transaminasas en ese tiempo tienen un riesgo aumentado de requerir trasplante hepático así como aumento de la mortalidad de causa hepática (9).

La duración del tratamiento no está bien definida, parece que la opción más recomendada es mantener el tratamiento corticoideo en torno a 18-24 meses y con azatioprina entre 3 y 5 años una vez conseguida la remisión bioquímica (3,9).

Un alto porcentaje de pacientes que consiguen remisión completa, entre un 41-55 %, pueden presentar recidiva de la enfermedad, considerando esta como una elevación mayor de 3 veces los niveles de alanina transferasa (ALT) y aumento de los niveles de IgG. La biopsia no suele ser necesaria para el diagnóstico de la recidiva. Como posible factor protector se ha descrito una edad de aparición más tardía (> 18 años) y como posibles factores de riesgo la presencia de HLA DR3, lenta respuesta al tratamiento corticoideo y niveles persistentemente elevados de IgG y transaminasas (3,9,12).

La mortalidad de la HAI a los 10 años oscila entre 6,2 % y el 10,2 %, siendo mayor durante el primer año tras el diagnóstico (2).

La HAI representa entre un 2-3 % de los trasplantes hepáticos en edad pediátrica y entre un 4-6 % de los trasplantes hepáticos en adultos en el mundo occidental. Este está indicado en pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento con una hepatopatía en fase terminal (Model for End-Stage Liver Disease (MELD) >15) o cuando debuta como hepatitis fulminante sin respuesta al tratamiento corticoideo (12). Los resultados tras el trasplante son excelentes, encontrando una supervivencia a los 5 y a los 10 años de aproximadamente un 75 %. Se observa un aumento de mortalidad en pacientes mayores de 47 años frente a pacientes más jóvenes (16-46 años), edad del donante mayor de 53 años, tiempo de isquemia de más de 9 horas y el trasplante simultáneo de otro órgano (13).

Las causas de muerte tras el trasplante más frecuentemente encontradas son las infecciones, las neoplasias y el rechazo crónico (13).

La recurrencia de la HAI oscila entre un 12 % y un 50 % tras 8-10 años después del trasplante, aumentando progresivamente con el tiempo siendo de un 12 % en el primer año postrasplante y de un 36 % a los 5 años tras el trasplante.

No se han podido definir claramente los factores de riesgo para la recurrencia de la HAI; el que más parece establecido es la inmunosupresión inadecuada, especialmente la suspensión del tratamiento corticoideo (12). Otros que también podrían relacionarse son la presencia de HLA DR1, discordancia entre el donante y el receptor (lo que provocaría reconocimiento de los mismos autoantígenos por parte de los linfocitos T) y la presencia de actividad de la enfermedad previa al trasplante (14–16).

1.2.2. COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA.

1.2.2.1. Epidemiología.

Se trata de una enfermedad colestásica crónica, caracterizada por inflamación, fibrosis y obliteración de las vías biliares, intra y extrahepáticas, que evoluciona y puede progresar hasta una cirrosis biliar. También se trata de una enfermedad con baja prevalencia, en torno a 13,6/100.000 habitantes (17). En España se estima una prevalencia aún más baja, de en torno a 0,22 por cada 100.000 habitantes por año (18). Aparece más frecuentemente, hasta un 70%, en hombres de mediana edad, alrededor de los 40 años.

1.2.2.2. Etiología.

Su etiopatogenia es también desconocida. Se cree que el inicio de la enfermedad sería debido a una respuesta inmunogénica contra un agente tóxico o infeccioso (Citomegalovirus (CMV), retrovirus, bacterias intestinales) que provocaría un aumento de determinadas citocinas (TNF) que iniciaría el proceso inflamatorio atrayendo a neutrófilos, monocitos-macrófagos y linfocitos. Esto provocaría una fibrosis que conllevaría una atrofia del epitelio biliar por la isquemia. La pérdida progresiva de conductos biliares abocaría a un estado de colestasis progresiva, fibrosis y cirrosis biliar (19,20).

Se ha propuesto una asociación con distintos antígenos de HLA, principalmente con B8, DR3 y DR 52; y con determinados polimorfismos del TNF- α , un cambio en la posición - 308 del promotor de TNF- α , conllevaría una mayor susceptibilidad para la enfermedad (17).

1.2.2.3. Clínica y diagnóstico.

La CEP, clínicamente puede ser muy variable: desde alteraciones aisladas en los análisis sanguíneos, como elevación de la fosfatasa alcalina (FA), hasta debutar como una hepatopatía evolucionada con hipertensión portal. Algunos de los síntomas previos que pueden acontecer podrían ser el prurito o la ictericia (19,20).

Se han descrito 3 variantes clínicas (21):

- Colangitis esclerosante de pequeños conductos: exclusivamente intrahepática. Se trata de una forma rara que solo representa un 5 % de los casos. Se desconoce si es una entidad propia o es solo la presentación inicial de la CEP clásica. Son pacientes con pruebas de imagen normal, pero con las alteraciones histológicas típicas de la CEP (19). Presenta un curso más benigno y rara vez se asocia a colangiocarcinoma.
- Colangitis esclerosante infantil: suele presentarse con sintomatología inespecífica, siendo lo más frecuente la presencia de hepatomegalia o esplenomegalia (19).
- Colangitis asociada a IgG4: de etiología desconocida, con características clínicas y colangiográficas indistinguibles de la CEP clásica. Es importante diferenciar entre pacientes con colangitis por enfermedad de IgG4, que tienen una respuesta excelente a corticoides, de los pacientes con CEP con IgG4 elevada que parecen tener una progresión más rápida y una peor respuesta al

tratamiento. El diagnóstico se realiza a través de los criterios de HISORt para la pancreatitis autoinmune adaptados, combinados con la respuesta al tratamiento corticoideo (21). Los niveles de IgG4 no son diagnósticos para ninguna de las dos entidades. La ratio IgG4/IgG1 podría ayudar a diferenciar ambas entidades: niveles $> 0,24$ irían a favor de enfermedad por IgG4. También es útil la determinación de los niveles de proteína C reactiva (PCR) que parecen elevarse más en pacientes con enfermedad por IgG4 (21).

La principal manifestación extrahepática autoinmune de la CEP es la EII, sobre todo de colitis ulcerosa (CU). Hasta un 50-70 % de los pacientes con CEP desarrollan una CU. Y, aproximadamente un 5-10 % de los pacientes con CU presenta de forma concomitante CEP. El momento de aparición de ambas entidades no es predecible (20)(22). Diferentes estudios han mostrado que la CEP se asocia más frecuentemente con EII en el colon derecho; además, existe un aumento del riesgo de enfermedades oncológicas, tanto de cáncer colorrectal (CCR) como de colangiocarcinoma.

La EII puede aparecer tras el trasplante hepático en pacientes con CEP. Es lo que denominaremos "EII *de novo*". Esta es diez veces más frecuente en pacientes con CEP con respecto a la población general, con un riesgo del 10 -11 % a los 5 años y del 14 – 30 % a los 10 años. Como posibles teorías, se señalan la ausencia del efecto protector de las sales biliares o el efecto secundario de la medicación inmunosupresora (tacrolimus) (23).

Puede aparecer también asociada a HAI, presentando así un síndrome de solapamiento, de lo que hablaremos más adelante.

Otras manifestaciones extrahepáticas mucho menos frecuentes son las glomerulonefritis proliferativas, hipotiroidismo, anemia hemolítica autoinmune y la diabetes mellitus tipo 1 (5).

Una de las mayores complicaciones en la CEP es el desarrollo de un colangiocarcinoma. Lo sospecharemos en aquellos pacientes que pierden peso, empeora el patrón de colestasis, aumentan sus niveles de CA 19.9 o aquellos en los que se detecta en las pruebas de imagen una nueva estenosis dominante o presentan un empeoramiento de una ya presente.

Los pacientes con CEP presentan en los análisis sanguíneos un patrón de colestasis, elevación de las inmunoglobulinas, fundamentalmente de IgG. En cuanto a los autoanticuerpos característicos, destacan los ANA, AML y anticuerpos contra el

citoplasma de los neutrófilos perinuclear (p-ANCA), siendo este último el más característico, aunque poco específico, encontrándose en un 26-85 % de los casos (19).

Para el diagnóstico de la CEP suele preferirse la realización de una colangiorensonancia magnética (CRM) antes que hacer otras técnicas invasivas como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). No suele ser necesaria ni la biopsia ni los anticuerpos, solo en los casos en los que queramos descartar otras etiologías o sospechemos síndrome de solapamiento con HAI (24).

1.2.2.4. Tratamiento y pronóstico.

El tratamiento de la CEP es controvertido. Dependiendo del área geográfica a nivel mundial, existen diferentes corrientes. Así, en Europa occidental, las guías clínicas (EASL) recomiendan el uso del ácido ursodeoxicólico (AUDC) en dosis de 13-15 mg/kg/día, aunque este no ha demostrado aumento de supervivencia o disminución del daño hepático (20,24). En América y otras áreas del mundo, no recomiendan el uso del AUDC. Se han realizado estudios con otros tratamientos inmunosupresores como corticoides, MMF, ciclosporina... sin encontrar en ninguno de ellos resultados favorables (22).

Sí está recomendado el uso de corticoides en aquellos pacientes en los que se sospecha enfermedad por IgG4 y en los que se sospeche un solapamiento con HAI, siguiendo en este caso la misma pauta descrita para dicha enfermedad.

La combinación de AUDC con metronidazol demostró mejoría analítica pero no consiguió frenar el curso de la enfermedad (22,25).

Otras terapias que se han probado son los fibratos también en combinación con AUDC, mostrando resultados similares a la combinación con metronidazol (22).

Actualmente existen otras líneas de tratamiento que están siendo estudiadas, como es el caso del trasplante de microbiota fecal (TMF), que parece mejorar el perfil hepático hasta en un 50 % de los pacientes o los agonistas FXR no esteroideos (Cilofexor) que también ha demostrado una mejoría bioquímica (25).

Por otra parte, también se dispone del tratamiento endoscópico para pacientes con estenosis dominantes. Se define como estenosis dominante aquella con un diámetro en el conducto biliar común de < 1,5 mm o < 1 mm del conducto hepático derecho o izquierdo a menos de 2 cm del conducto hepático común. Los pacientes con este tipo de estenosis presentan un peor pronóstico (24). Las dos opciones terapéuticas

que encontramos para ellos son la dilatación con balón o la colocación de un *stent* (prótesis tubular). Dicha decisión debe ser tomada por el endoscopista valorando riesgo beneficio (los *stent* tienen más riesgos de presentar complicaciones secundarias como infecciones de la vía biliar) (22,24).

Se recomienda hacer CPRE con cepillado y toma de biopsias para cribado de colangiocarcinoma en aquellos pacientes que presenten empeoramiento clínico o analítico o presenten una nueva estenosis dominante o empeoramiento de una ya existente (24).

También se recomienda la realización de endoscopias diagnósticas para cribado de varices esofágicas en aquellos pacientes con datos de hipertensión, elastografía de transición para analizar el estadio de fibrosis y una colonoscopia completa para el diagnóstico de una posible CU. En el caso de ser diagnosticado de CU de forma concomitante, deben realizarse ileocolonoscopias con cromoendoscopia anuales o bianuales para el cribado de cáncer colo-rectal (CCR) (24).

La CEP supone una causa rara de trasplante hepático, estando este indicado en paciente con niveles de bilirrubina > 6 mg/dL durante más de 6 meses, presencia de hipertensión portal grave, episodios recurrentes de colangitis bacteriana y prurito incoercible. La supervivencia esperable después del trasplante es del 91 % al primer año, del 82 % a los 5 años y del 74 % a los 10 años (22).

La recurrencia de la enfermedad tras el trasplante es de aproximadamente un 25 %, con una media de aparición de entre los 6 meses y los 5 años. Como posible patogenia se postula que la recirculación enterohepática de linfocitos activos, que, tanto en presencia como en ausencia de inflamación intestinal activa, pueden volver a producir daño sobre el injerto. Se han descrito como posibles factores de riesgo el género masculino, la ausencia de afectación del colon, la infección por CMV, rechazo celular agudo, especialmente el resistente a corticoides, y el HLA DR8. Por otra parte, estudios previos han mostrado que la colectomía previa o simultánea con el trasplante, tiene un efecto protector contra la recurrencia de la CEP (12,14).

Al contrario de lo que ocurre en CBP y HAI, la presencia de recidiva en pacientes con CEP conlleva un aumento de la morbimortalidad y pueden requerir en muchos casos retrasplante (15).

No hay evidencia científica de ninguna medicación inmunosupresora que consiga disminuir la recurrencia de la CEP.

Los pacientes con CEP tienen un riesgo de mortalidad aumentado por cuatro con respecto a la población general. La supervivencia media oscila entre 10-15 años desde el diagnóstico de la enfermedad. Las causas más frecuentes de muerte fueron el colangiocarcinoma (32 %), complicaciones de la enfermedad hepática *per se* (15 %), complicaciones relacionadas con el trasplante (9 %) y el cáncer colorrectal (8 %) (17,21).

Como acabamos de ver, los tumores hepatobiliares son una causa común de mortalidad en estos pacientes. Aquellos que presentan estenosis dominantes tienen un riesgo aumentado de colangiocarcinoma, que puede elevarse hasta un 76 % en los de localización perihiliar. Hasta en un 50 % de los casos puede ser incluso la forma de presentación inicial. La resección completa o el trasplante hepático son los únicos tratamientos curativos de los que se dispone. Está indicado el trasplante hepático en aquellos pacientes con enfermedad temprana (estadios I-II) no resecables de localización perihiliar, asociado a tratamiento neoadyuvante previo (quimio-radioterapia), braquiterapia endoluminal y quimioterapia sistémica de mantenimiento (21).

Otros tumores que también aparecen con más frecuencia que en la población general son los tumores de la vesícula biliar (se recomienda colecistectomía en pólipos > 0,8 cm), carcinoma pancreático y carcinoma hepatocelular, con una prevalencia de entre 2-4 % en los pacientes con CEP y cirrosis (21,22). Por otra parte, tenemos el CCR, que aparece sobre todo en aquellos pacientes con CU concomitante (riesgo a los 10 años de 14 % y a los 20 años de 31 %) frente a aquellos sin EII (2 % a los 10 años y 2 % a los 20 años). Aparecen más frecuentemente en el colon derecho (22).

1.2.3. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA.

1.2.3.1. Epidemiología.

La CBP es una enfermedad crónica del hígado que produce una inflamación y destrucción progresiva de los conductillos biliares. Tiene una prevalencia estimada de 21 casos por cada millón de habitantes (17). Afecta predominantemente a mujeres, representando un 90 % de los casos, de edad media, en torno a los 40-60 años.

1.2.3.2. Etiología.

La causa de la CBP es desconocida, pero al igual que las anteriores, se sugiere una patogenia autoinmune en sujetos genéticamente predispuestos. La destrucción del epitelio de los conductos biliares intrahepáticos es producida por linfocitos T citotóxicos que actúan frente a autoantígenos aún no caracterizados. Se induce así un daño en el epitelio biliar con la consecuente colestasis, ductopenia y fibrosis hepática progresiva (17).

La presencia de linfocitos T supresores deficientes permitiría la persistencia de la agresión sobre el epitelio biliar. Se han propuesto como posibles desencadenantes los microorganismos, tanto bacterias como virus, y los xenobióticos ambientales (vertederos, lugares poco salubres o fármacos como la amoxicilina/clavulánico, el trimetoprim/sulfametoxazol, los esteroides anabolizantes o la azatioprina) (17,26,27). Es por ello por lo que su incidencia está aumentada en áreas cercanas a basureros, minas de carbón...(28).

1.2.3.3. Clínica y diagnóstico.

Clínicamente se puede presentar como colestasis crónica, con prurito e ictericia, además de las manifestaciones bioquímicas que más adelante se detallan. Hasta un 60 % de los casos son asintomáticos o presentan astenia leve.

Las manifestaciones extrahepáticas son bastante frecuentes en esta entidad, en torno al 70-80 % de los casos. Las más frecuentes son las enfermedades reumáticas, donde el síndrome de Sjögren es el trastorno más encontrado, con un rango en diferentes estudios que oscila desde un 3,5 % hasta un 100 %. Además, los pacientes que presentan síndrome de Sjögren y CBP de manera concomitante, tienen un aumento de la mortalidad por todas las causas, un riesgo aumentado de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y de neumonía linfocítica, que parece responder a un empeoramiento del sistema inmune. Otras enfermedades reumáticas asociadas son la esclerosis sistémica (7,5 %), la artritis reumatoide (AR) (1,8 - 5,6 %), dermatomiositis, polimiositis, y el síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) (5,19,29).

La CBP también se puede encontrar asociada a trastornos endocrinológicos, sobre todo a hipotiroidismo, con una frecuencia de entre 63 % y el 86 %, y a las tiroiditis autoinmunes, aunque en menor frecuencia que en la HAI. A nivel intestinal puede asociarse a celiaquía (3 – 6 %) y a EII, sobre todo a CU (5).

Las enfermedades pulmonares que podemos encontrar en estos pacientes, como la fibrosis pulmonar, la neumonía linfocítica o la bronquiolitis obliterante, parecen aparecer con más frecuencia en pacientes que presentan esclerosis sistémica o síndrome de Sjögren asociado. A nivel cutáneo se han descrito tres entidades: el vitíligo, la psoriasis y la pustulosis estéril de los pliegues (5). Algunas, como citopenias autoinmunes, glomerulonefritis, miastenia grave y otras, se han descrito ocasionalmente (5,6,26).

Los análisis sanguíneos muestran un patrón de colestasis. La alteración inmunológica más característica es la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) que se presentan en prácticamente la totalidad (95 %) de los pacientes con CBP. Existen 9 subtipos de AMA siendo específicos para la CBP los M2, M4, M8 y M9. Los M2 van dirigidos contra tres complejos enzimáticos mitocondriales, el complejo de la piruvato-deshidrogenasa, el complejo de la cadena ramificada de la oxoácido-deshidrogenasa y el complejo de la oxiglutarato-deshidrogenasa. Los subtipos M4, M8 y M9 se dirigen frente a otros antígenos mitocondriales.

También es frecuente la aparición de ANAs. Existen unos altamente específicos de CBP (anti-Sp100, anti-Gp210 y anti-Np-62) con patrón de anillo y punteado nuclear. De hecho, poseen una especificidad del 99 % lo cual nos permite diagnosticar la CBP incluso en pacientes AMA negativo.

Al igual que en HAI y CEP hay un aumento de inmunoglobulinas, en este caso, a diferencia de las previas, es más frecuente la elevación de la IgM que de la IgG, aunque esta última también puede elevarse.

1.2.3.4. Tratamiento y pronóstico.

El tratamiento de la CBP se basa en la administración de AUCD en dosis de 13-15 mg/kg/día. La ausencia de respuesta al año de iniciar el tratamiento aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad y de desarrollo de carcinoma hepatocelular y enfermedad hepática terminal (25). Hasta un 30 % de los pacientes pueden ser no respondedores a AUCD. Actualmente existe otro compuesto, el ácido obeticólico (OCA), que se usa en monoterapia en pacientes intolerantes al AUCD y en combinación con el mismo en aquellos que presentan progresión con el AUCD. El OCA es un agonista del receptor X farsenoide (FXR), que provoca una disminución de la inflamación hepática gracias a la disminución de la síntesis de ácidos biliares endógenos (25,30).

Otras terapias utilizadas en CBP son los fibratos (fenofibrato y bezafibrato) que actúan como ligando para el regulador de la transcripción nuclear del receptor alfa activado por proliferada de peroxisoma (α -PPAR), inhibiendo también la síntesis *de novo* de ácidos biliares y regulando los transportadores de los mismos (30). Aún no están aprobados como tal para el tratamiento de la CBP en pacientes no respondedores, pero puede usarse como uso compasivo.

Existen actualmente estudios con triple terapia AUDC, OCA y bezafibrato con resultados preliminares prometedores, en los que mejora el perfil analítico y disminuye el prurito en la mayoría de los pacientes (25).

También se ha probado a bloquear la reabsorción de sales biliares a nivel del íleon con inhibidores del transportador apical de ácidos biliares sodio-dependiente (apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT)). En los estudios no mejoró la supervivencia, pero sí que se mostró eficaz en el control del prurito frente a placebo (30).

Como tratamiento sintomático del prurito, que es el síntoma más frecuente y que más afecta a la calidad de vida de los pacientes, se usa de primera línea colestiramina, una resina que aumenta la excreción fecal de sales biliares. Como segunda línea se usa la rifampicina, agonista del receptor pregnano X, y si no hay respuesta, existe una tercera línea con naltrexona. Si a pesar de los fármacos el paciente continúa con prurito, debe recurrirse a la plasmaféresis, diálisis con albúmina (MARS) y en última instancia al trasplante hepático (26).

Las indicaciones de trasplante hepático en la CBP son el prurito intratable y la hepatopatía avanzada (MELD >15).

La tasa de supervivencia del trasplante hepático en CBP es excelente siendo de 94 %, 91 % y 82 % al año, 3 años y 5 años respectivamente (12).

En cuanto a la recurrencia de la CBP en pacientes trasplantados, varía de un 0 % a un 35 % a los 5 años, encontrando estas diferencias debido a que no existe un claro consenso acerca del diagnóstico de la misma. No parece que la recidiva tenga efectos en términos de supervivencia (15). Como posibles factores asociados a la recurrencia, encontramos la edad al trasplante, la edad del diagnóstico de CBP, el tiempo de isquemia y los protocolos de inmunosupresión utilizados, siendo mayor el riesgo con tacrolimus y MMF que con ciclosporina. Los pacientes que presentan un aumento de la colestasis en los primeros 6-12 meses tras el trasplante, tienen más riesgo de recidiva, pudiendo usarse esto como indicador (12,31).

En general, la supervivencia estimada a los 10 años en pacientes con CBP tratados con AUDC se sitúa en torno al 80 %. En aquellos pacientes no tratados, la supervivencia media es de unos 9-10 años desde el inicio de la clínica (26). Aquellos pacientes no correctamente tratados desarrollan cirrosis hepática en aproximadamente 2 años.

1.2.4. SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO.

Tanto la HAI como la CBP y la CEP, comparten mecanismos fisiopatológicos similares. El síndrome de solapamiento (SLP) engloba un subgrupo de pacientes que poseen características tanto de colestasis (CBP o CEP) como de hepatitis (HAI). Las características de dichas enfermedades pueden presentarse de manera simultánea o de manera consecutiva. Han sido identificadas como síndromes clínicos con sus propios criterios diagnósticos y presentaciones fenotípicas clásicas, sin embargo, no existe un agente etiológico o una vía patogénica clara que nos permita hacer un diagnóstico preciso.

Aproximadamente un 18 % de los pacientes con hepatopatía autoinmune presenta también características distintivas de otra enfermedad autoinmune hepática.

Debe sospecharse su presencia cuando un paciente con una hepatopatía autoinmune presente una evolución natural, patrones bioquímicos o serológicos o respuesta al tratamiento no esperable.

1.2.4.1. Clasificación.

1.2.4.1.1. Solapamiento HAI/CBP.

Su prevalencia se estima en torno a un 2-20 % de los pacientes con HAI y entre 4-9 % de entre los pacientes con CBP. Normalmente suelen diagnosticarse simultáneamente, más raro es que aparezcan de forma consecutiva, si es así, normalmente la CBP la que suele aparecer en primer lugar (32).

Se utilizan como criterios para su diagnóstico los criterios de París, que presentan una alta sensibilidad (92 %) y especificidad (97 %). Estos criterios requieren al menos 2 de 3 de cada entidad.

Para CBP:

1. Fosfatasa alcalina > 2 veces el límite superior o gamma-glutamil transferasa (GGT) > 5 veces el límite superior de lo normal.

2. AMA positivo (>1:40).
3. Biopsia hepática compatible.

Para HAI:

1. ALT > 5 veces del límite superior de la normalidad.
2. IgG > 2 de los valores normales o AML positivos.
3. Biopsia hepática compatible.

En cuanto al perfil serológico lo más específico es la presencia concomitante de ANA con AMA.

Con respecto al tratamiento se suele utilizar una combinación de corticoides juntos con AUDC a dosis de 13-15 mg/kg/día. En caso de presencia de baja actividad de HAI, se puede optar por tratamiento con AUDC en monoterapia y añadir a los 3 meses tratamiento inmunosupresor en caso de no alcanzar respuesta. La mayor parte de los pacientes alcanzan remisión completa con el tratamiento.

Aquellos pacientes que no cumplan los criterios diagnósticos de París deben recibir tratamiento acorde con el fenotipo predominante, AUDC si es CBP o terapia inmunosupresora si se trata de HAI. El pronóstico parece ser peor que en cada una de las entidades por separado, siendo la actividad de la HAI la que va a condicionar el mismo.

1.2.4.1.2. Solapamiento HAI/CEP.

Se estima una prevalencia del 6-11 % de criterios de CEP en pacientes con HAI; y del 2-33 % de HAI en pacientes con fenotipo predominante de CEP.

Es una entidad rara que aparece sobre todo en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

Al contrario de lo que ocurría en el solapamiento HAI/CBP, no es frecuente que aparezcan de manera simultánea, siendo típicamente la HAI la que aparece primero.

La HAI y la CEP comparten trasfondo genético. Ambas se han relacionado con HLA B8 y DR3. El HLA DR4 parece predisponer a HAI y ser protector frente a CEP.

La incidencia de CU en HAI aislada es menor que en el solapamiento HAI/CEP. Se ha descrito una incidencia del 16 % de CU en pacientes con HAI,

en los que está recomendado realizar una RM para descartar una CEP concomitante.

Los criterios para su diagnóstico están mejor estandarizados, siendo estos, el cumplimiento de criterios para HAI y la aparición de lesiones compatibles con CEP en las pruebas de imagen. Otros datos que pueden ayudar al diagnóstico son la ausencia de AMA y la presencia de EII (33).

No existe un tratamiento validado y debe ser individualizado. La EASL recomiendan terapia endoscópica cuando sea precisa junto con la combinación de azatioprina y prednisona. Se recomienda también el uso del AUDC, aunque no hay una clara evidencia. Los pacientes tienen una mejor respuesta al AUDC y al tratamiento inmunosupresor que los pacientes con CEP aislada, lo que les confiere ligeramente un mejor pronóstico, aunque sigue siendo peor que el de la HAI y el solapamiento HAI/CBP.

Entre un 20-100 % de los pacientes presentan respuesta bioquímica, lo que no se correlaciona con el pronóstico. A los 10 años, la mayor parte de los pacientes han desarrollado cirrosis (32).

1.2.4.1.3. Solapamiento CBP/CEP.

Entidad extremadamente rara. Se ha estimado una prevalencia del 0,7 % en una cohorte de 261 pacientes con enfermedad hepática autoinmune seguida durante 20 años (32).

1.2.4.2. Trasplante hepático en SLP.

Hay pocos estudios que documenten el pronóstico de los pacientes que se trasplantan. Un estudio en Canadá con 231 pacientes que se sometieron a trasplante hepático por causa autoinmune incluyó a 12 pacientes con síndrome de solapamiento 7 con HAI/CBP y 5 con HAI/CEP.

Los pacientes con SLP tienen mayor riesgo de recidiva en comparación con las hepatopatías autoinmunes aisladas, además de que el tiempo hasta la recidiva fue menor (32).

1.3 TRASPLANTE HEPÁTICO.

El primer trasplante de hígado ortotópico en Europa se realizó en el año 1968, y desde entonces el número de trasplantes hepáticos realizados ha aumentado de manera progresiva en un número cada vez mayor de países (34,35).

Se ha convertido en el tratamiento de elección para:

- el fallo hepático crónico cuando se han agotado otras alternativas terapéuticas y la esperanza de vida estimada al año sea inferior a la que se prevea por el trasplante;
- el carcinoma hepatocelular cuando cumple los criterios de Milán;
- el fracaso hepático agudo por insuficiencia hepática aguda grave, siendo las causas más comunes la infección por el virus de la hepatitis A (VHA), de la hepatitis B (VHB), los fármacos como el paracetamol y otros tóxicos.

La tasa de supervivencia también ha ido mejorando con el paso de los años, situándose actualmente en un 96 % al primer año y un 71 % a los 10 años del trasplante hepático (36). Esto es gracias al avance en los tratamientos inmunosupresores, la mejoría en la técnica quirúrgica y el mejor manejo de las complicaciones postrasplante. La prioridad de los pacientes en la lista de trasplante hepático se determina mediante la escala MELD, basada en los niveles de bilirrubina, creatinina e índice internacional normalizado (INR). Se recomienda incluir en la lista a aquellos pacientes con un MELD mayor o igual a 15 (36). El tiempo de espera en lista para trasplante en España se encuentra entre los 103 y 124 días de media.

La práctica totalidad de los trasplantes actuales son ortotópicos, y en la gran mayoría de ellos los injertos son procedentes de donantes cadáver. Las únicas compatibilidades requeridas entre el donante y el receptor son la ausencia de gran diferencia de peso corporal y la compatibilidad en grupo sanguíneo ABO. Otros tipos de trasplantes que se realizan para aumentar el número de injertos son el trasplante secuencial o en dominó, en la cual el hígado del receptor a su vez de trasplanta a otro paciente, los injertos parciales y el trasplante con donante vivo, en el que se trasplanta solo el lóbulo izquierdo del donante para injertarlo a un niño.

Las principales complicaciones del trasplante hepático son: complicaciones vasculares (arteriales - trombosis de la arteria hepática con una incidencia de entre 1-7 % y venosas - estenosis de la vena cava inferior con una incidencia entre 1-6 %), complicaciones del árbol biliar (lesiones isquémicas del árbol biliar o estenosis de la

anastomosis). La pérdida del injerto ocurre en el 7-10 % de los casos, pudiendo ser agudo (trombosis de la arteria hepática o disfunción primaria del injerto) o tardío (rechazo crónico o recidiva) (36). En estos casos la única solución es el retrasplante. Estos pacientes tienen una menor supervivencia que aquellos que no requieren retrasplante, siendo esta del 61 % al año, 53 % a los 5 años y 50 % a los 10 años. Cuanto más precoz sea la necesidad de retrasplante, peor será el pronóstico (13).

La terapia inmunosupresora para evitar el rechazo se basa en la utilización de un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), asociado en doble o triple terapia a corticosteroides o a un derivado del ácido micofenólico (micofenolato mofetilo o micofenolato). Estos fármacos a dosis altas y de manera prolongada en el tiempo poseen importantes efectos adversos que pueden afectar a la morbimortalidad a largo plazo. Es por ello por lo que actualmente se prefieren terapias combinadas, pudiendo así reducir sus efectos adversos, sin afectar a su efectividad (36).

Según el registro español de trasplante hepático (RETH) (35), el 6,2 % del total de los trasplantes hepáticos se ha realizado por enfermedad hepática autoinmune (HAI, CEP y CBP). En España, desde el inicio del trasplante hepático en 1984, se habían realizado 25.951 trasplantes hasta diciembre de 2018, incluyendo trasplantes y retrasplantes, De ese total, 898 trasplantes fueron realizados en nuestro centro, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Las indicaciones para trasplante hepático en las enfermedades autoinmunes son las mismas que para otras hepatopatías crónicas. El carcinoma hepatocelular tiene una incidencia de en torno a 1,9 % al año en HAI, 2-12 % en CBP a los 10 años y de un 2 % por año en CEP. La priorización de estos pacientes para el trasplante es la mismas que para el resto de enfermedades (37).

Parece que el rechazo celular agudo es más frecuente en el trasplante por patología autoinmune, aunque no tiene efectos sobre la supervivencia, al contrario de lo que ocurre en el rechazo crónico. Las causas aún no han sido identificadas, aunque se ha realizado un estudio en trasplante pulmonar, y parece que la existencia previa de autoinmunidad podría conllevar a un aumento de respuesta aloinmune (37).

Las tasas de recidiva de la enfermedad de base ya han sido comentadas en los apartados anteriores y los posibles factores de riesgo asociados también, aunque los resultados son incongruentes entre los distintos estudios.

Según el metaanálisis realizado por *Chen et al*, con un total de 5077 pacientes, de los cuales 21,6 % desarrollaron recidiva de la enfermedad de base, los factores asociados como factores de riesgo para CEP fueron la presencia de colectomía previa al trasplante, el colangiocarcinoma, rechazos agudos recidivantes, MELD y el uso de MMF y de ciclosporina. Para la recidiva en general de las enfermedades autoinmunes hepáticas se describen como factores de riesgo el uso de tacrolimus y ciclosporina A (14).

Cabe destacar la presencia de otra entidad, que es la aparición *de novo* de hepatitis autoinmune después del trasplante en pacientes sin autoinmunidad previa. Descrita por primera vez en 1998, se trata de pacientes que presentan una disfunción del injerto sin una clara causa, y que no presentaban HAI previamente (38). Aparece en torno a un 4-7 % del total de trasplantes hepáticos y es más frecuente en los niños y adolescentes. De etiología desconocida, se han descrito como posibles factores de riesgo el número de rechazos agudos, la dependencia a corticoides, HLA DR3 y el tratamiento previo con interferón pegilado para VHC. Como mecanismo etiopatogénico se ha descrito la discordancia de la glutatión-S-transferasa theta 1 (38). De las pruebas de laboratorio es frecuente encontrar aumento de IgG y anticuerpos (ANA, AML y anti-LKM) en pacientes que pretrasplante no los presentaban (38). Responde bien al tratamiento con corticoides y azatioprina de forma concomitante (38).

2. OBJETIVOS.

HIPÓTESIS:

Las enfermedades autoinmunes hepáticas son enfermedades crónicas que tienden a perpetuarse a lo largo de los años. Poseen un tratamiento específico que en algunos casos logra frenar la evolución. Dicho tratamiento no es curativo, simplemente logra paliar la sintomatología y suprimir el sistema inmune, lo cual no está exento de riesgos. En algunos casos en los que los tratamientos no son efectivos, es necesario recurrir al trasplante hepático.

Los objetivos con los que se diseña este trabajo de Tesis doctoral son los siguientes:

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.

Analizar la incidencia y evolución temporal del trasplante hepático en pacientes con enfermedades autoinmunes hepáticas (HAI, CBP, CEP y SLP) de forma global y disgregada por patología.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir y analizar la incidencia de las manifestaciones extrahepáticas autoinmunes en pacientes trasplantados por hepatopatías autoinmunes y su evolución post-trasplante hepático.
2. Estudiar la supervivencia del paciente y del injerto, de forma global y disgregada por patología autoinmune hepática, así como factores relacionados.

3. PACIENTES Y MÉTODOS.

3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

El Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (HUPHM) (Madrid) es un hospital de tercer nivel, referencia del área sanitaria del Noroeste de la Comunidad de Madrid. Atiende a una población de 446.500 habitantes, consta de 613 camas de las que 52 corresponden a cuidados intensivos (médicos y quirúrgicos). Es además un hospital de referencia en trasplante de órgano sólido.

La población de referencia de esta área es muy variada en términos de edad. El perfil socioeconómico es variable en función del municipio, pero posee un nivel de estudios y un número de afiliados a la Seguridad Social mayor que la media de la Comunidad de Madrid y una menor tasa de paro que la media de la misma.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional retrospectivo.

3.3. MUESTRA Y TAMAÑO MUESTRAL.

Se recogieron los datos de todos los pacientes sometidos a trasplante hepático por enfermedades autoinmunes hepáticas (HAI, CEP, CBP y SLP) en el HU Puerta de Hierro desde el inicio del programa en el año 1986 hasta 31 de diciembre de 2016, con seguimiento hasta 31 de diciembre de 2018 para asegurar un seguimiento postrasplante de al menos 2 años.

3.4. VARIABLES RECOGIDAS.

Se recogieron variables demográficas, datos de la enfermedad hepática, de la cirugía del trasplante y del seguimiento postrasplante tal y como se muestra en el anexo I. La recidiva de la enfermedad hepática, el rechazo del injerto tanto agudo como crónico y la aparición de patología tumoral se recogen tal y como se describen en la historia clínica. El rechazo agudo incluye tanto el confirmado por biopsia como la sospecha clínica por alteración analítica y exclusión razonable de otras causas. La recidiva de la enfermedad hepática se definió tal y como figuraba en la historia clínica por confirmación histológica.

3.5. RECOGIDA DE DATOS.

La recogida de datos se llevó a cabo mediante la consulta de historias en papel y de historias electrónicas de los pacientes (Selene, Servolab y Horus).

A través de la historia clínica se accedió para recoger las variables demográficas, variables clínicas y de tratamiento.

A través de Servolab, aplicación informática que incluye información de laboratorio de los pacientes de la Comunidad de Madrid, se accedió para la recogida de anticuerpos, pruebas de función hepática e INR para el cálculo del MELD en aquellos casos en los que no estuviera previamente descrito.

Horus, es la aplicación informática a través de la cual se puede acceder a información de historia clínica de otros hospitales del área. Se accedió a Horus para recoger información complementaria no disponible en Selene.

Los datos se registraron en un documento Excel diseñado específicamente para el estudio.

3.6. ANALISIS ESTADÍSTICO.

La base de datos y el análisis de los mismos se realizaron con el paquete estadístico STATA versión 16.0.

3.6.1. DESCRIPTIVO.

Se realizó un análisis descriptivo para las variables demográficas, clínicas, quirúrgicas y del tratamiento inmunosupresor (39).

Para la descripción de las variables cualitativas se emplearon medidas de distribución de frecuencia en número de casos y porcentaje.

Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizó la media junto con la desviación estándar (DE) y la mediana junto a los percentiles 25 y 75. La elección de media o mediana se hizo en función de la distribución de cada variable.

3.6.2. SUPERVIVENCIA.

Se realizó un estudio de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, test de log-rank y análisis de eventos competitivos. Con ello valoramos la supervivencia tanto del sujeto como del injerto y valoramos la posible asociación de variables cualitativas nominales sobre las mismas.

La supervivencia del paciente se analiza valorando aquellos pacientes que han fallecido al final del tiempo de seguimiento. Esto lo analizamos de forma general y disgregada por patología autoinmune hepática.

La supervivencia libre de recidiva se define como la ausencia de recidiva al final del tiempo de seguimiento. Se definió la recidiva según constaba en la historia clínica según el resultado de la anatomía patológica. Esto se analiza tanto de forma general como disgregado por tipo de patología hepática.

La incidencia acumulada se calcula con un análisis de eventos competitivos (40) donde se estudia la presencia de recidiva excluyendo a los pacientes que han presentado exitus. En aquellos pacientes que han fallecido desconocemos el riesgo real de haber presentado recidiva de la enfermedad hepática. Esto se analiza de forma general y disgregada por tipo de patología hepática autoinmune.

3.6.3. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON LA APARICIÓN O NO DE LOS EVENTOS (VARIABLES DICOTÓMICAS).

Para analizar las posibles asociaciones entre eventos se realizó una regresión logística univariable, expresando los resultados en valores de Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95 %. Se considera factor protector una $OR < 1$ y factor de riesgo una $OR > 1$.

Además, se empleó el test exacto de Fisher o la prueba de chi-cuadrado de Pearson para el análisis de las variables cualitativas. Se han contrastado las variables numéricas mediante una prueba de la T de Student.

Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

3.7. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación con Medicamentos (CEIM) del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda (Anexo II). Dado que se trató de un estudio retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas, no fue preciso solicitar el consentimiento informado a los pacientes ya que fue anonimizado, no se intervino sobre ellos, ni se los expuso a ningún tipo de riesgo.

Los investigadores preservaron en todo momento la confidencialidad de los datos mediante el tratamiento codificado de los mismos.

4. RESULTADOS.

4.1. Análisis descriptivo.

4.1.1. Variables demográficas y clínicas

Desde el año 1986 hasta el 31 de diciembre del año 2016 se realizaron 841 trasplantes en 762 pacientes. De ese total de pacientes, 68 han sido trasplantados por enfermedades hepáticas autoinmunes, lo que supone un 8,92 %.

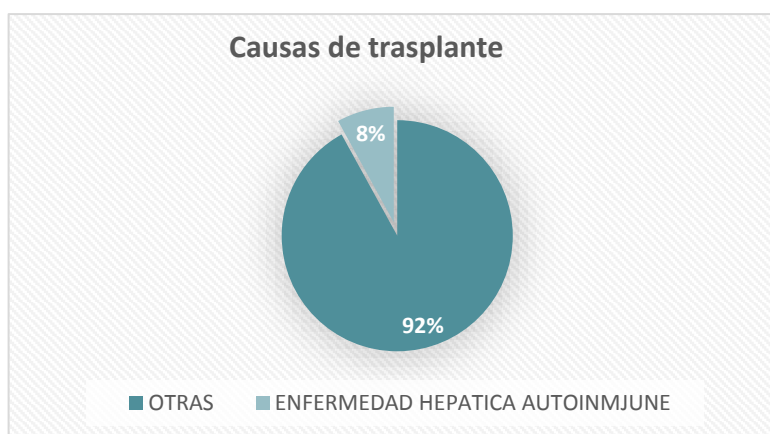


Figura 1. Causas de trasplante hepático

Se dividió la muestra en 4 bloques temporales para valorar la evolución a lo largo de los años de las indicaciones de trasplante hepático en pacientes con hepatopatías autoinmunes. Expuesto por periodos, se observa que la realización de trasplante hepático por enfermedad hepática autoinmune disminuye progresivamente: 13,63 % de los trasplantes realizados en el periodo 1986-1993; 11,16 % en el periodo 1994-2000; 7,2 % en el periodo 2001-2008 y 3,4 % en el periodo 2009-2016.

- Periodo 1986 – 1993. De los 176 pacientes trasplantados en HUPHM, 24 correspondían con hepatopatías autoinmunes, lo que corresponde con un 13,63 %. La patología más frecuente fue la CBP con 14 pacientes (7,9 %) seguida por HAI y SLP con 8 pacientes (4,54 %) y por último solo 2 pacientes con CEP (1,13 %).
- Periodo 1994 - 2000. Del total de 206 pacientes trasplantados en HUPHM, 23 correspondían con hepatopatías autoinmunes, lo que corresponde con un 11,16 %. De nuevo la patología más frecuentemente trasplantada fue la CBP con 14 pacientes (6,79 %), seguida por CEP con 5 pacientes (2,42 %) y en último lugar HAI y SLP con 4 pacientes (1,94 %).

- Periodo 2001 – 2008. Del total de 206 pacientes trasplantados en este periodo, 15 correspondían con hepatopatías autoinmunes, lo que corresponde con un 7,28 %. 7 pacientes correspondía con CBP (3,39 %), 4 con CEP (1,94 %) y otros 4 con HAI y SLP (1,94 %).
- Periodo 2009 – 2016. Del total de 174 pacientes trasplantados, 6 correspondían con hepatopatías autoinmunes, lo que corresponde con un 3,44 %. 4 de los pacientes presentaban CBP (2,29 %), uno CEP (0,57 %) y otro de HAI y SLP (0,57 %).

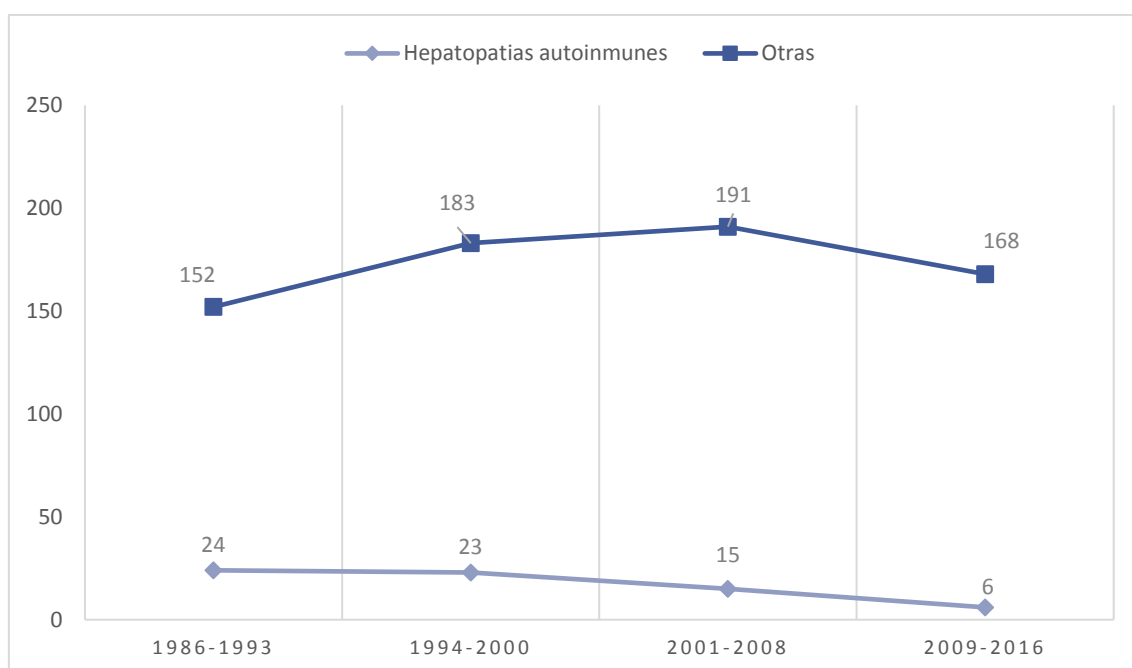


Figura 2. Evolución temporal de las enfermedades que indicaron el trasplante hepático. Hepatopatías autoinmunes vs otras.

4.1.1.1. Distribución de la patología hepática.

En cuanto a la distribución de las enfermedades hepáticas autoinmunes, encontramos:

- 39 correspondían con CBP (57,35 %)
- 14 con HAI (20,59 %)
- 12 con CEP (17,6 %)
- 3 con SLP (7,35 %).

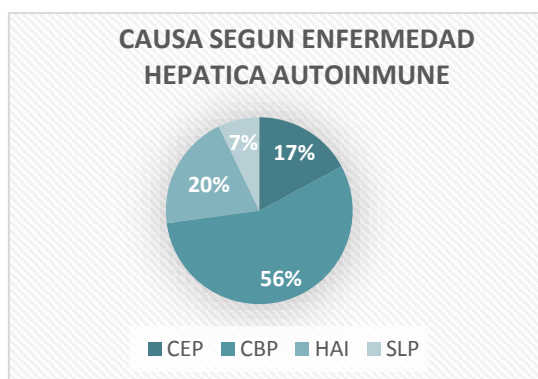


Figura 3. Causas de trasplante según enfermedad hepática autoinmune

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis biliar primaria.

4.1.1.2. Distribución de los anticuerpos.

En cuanto a los anticuerpos presentes durante el desarrollo de la enfermedad, encontramos los datos que se reflejan en la tabla número 1.

	ANA	AML	AMA	Anti-LKM
HAI y SLP (n=17)	13 (77 %)	9 (53 %)	3 (17 %)	1 (6,3 %)
CEP (n=12)	5 (41 %)	4 (33 %)	1 (8,3 %)	0
CBP (n=39)	24 (63 %)	5 (13 %)	33 (90 %)	1 (3 %)
TOTAL (n=68)	42 (62,7 %)	18 (26,9 %)	37 (56 %)	2 (3,4 %)

Tabla 1. Distribución de los anticuerpos en las diferentes hepatopatías autoinmunes

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis biliar primaria

4.1.1.3. Manifestaciones autoinmunes extrahepáticas.

Con respecto a las enfermedades autoinmunes asociadas, se presentaron en 27 de los 68 pacientes lo que corresponde con un 39,7 % de la muestra. La distribución de forma general y disgregada por patología hepática se resume en la tabla número 2.

	HAI y SLP (n=17)	CEP (n=12)	CBP (n=39)	Total (n=68)
EII	2 (11,8 %)	10 (83 %)	0	12 (16 %)
• CU	2	6 (50 %)	0	8
• EC	0	2 (25 %)	0	2
• No diagnóstico concluyente para CU ni EC	0	2 (25 %)	0	2
Síndrome de Sjögren	1 (5,8 %)	0	4 (10 %)	5 (7,4 %)
Patología tiroidea autoinmune	0	1 (8 %)	3 (8 %)	4 (5,9 %)
AR	0	1 (8 %)	0	1 (1,5 %)
Colagenosis ANA +	1 (5,8 %)	0	0	1 (1,5 %)
Espondilitis anquilosante	1 (5,8 %)	0	0	1 (1,5 %)
Fibrosis pulmonar	0	0	1 (3 %)	1 (1,5 %)
Purpura trombocitopénica autoinmune	1 (5,8 %)	0	0	1 (1,5 %)
Vitíligo/CREST	0	0	1 (3 %)	1 (1,5 %)
Total	6 (36 %)	12 (100 %)	9 (23 %)	27 (39,7 %)

Tabla 2. Distribución de las manifestaciones autoinmunes extrahepáticas en las diferentes hepatopatías autoinmunes.

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis biliar primaria. CU: Colitis ulcerosa; EC: Enfermedad de Crohn; AR: artritis reumatoide.

4.1.1.4. Características basales de la muestra estudiada.

En las tablas número 3 y 4, se resumen las características generales de nuestra muestra. Los grupos únicamente se diferenciaban en cuanto al género del receptor.

	HAI y SLP (n=17)	CEP (n=12)	CBP (n=39)	General (n=68)	
Género receptor					P= 0,004
<i>Femenino</i>	14 (82 %)	6 (50 %)	36 (92,3 %)	56 (82,4 %)	
<i>Masculino</i>	3 (18 %)	6 (50 %)	3 (7,7 %)	12 (17,6 %)	
Género donante					P= 0,072
<i>Femenino</i>	4 (23 %)	5 (42 %)	22 (56,4 %)	31 (45,6 %)	
<i>Masculino</i>	13 (77 %)	7 (58 %)	17 (43,6 %)	37 (54,4 %)	
Discordancia de género					P=0,596
<i>Concordante</i>	7 (41 %)	7 (58 %)	21 (54 %)	35 (51,4 %)	
<i>Discordante</i>	10 (59 %)	5 (42 %)	18 (46 %)	33 (48,6 %)	
Tipo donante					P=0,801
<i>Muerte encefálica</i>	14 (82 %)	9 (75 %)	11 (28,2 %)	58 (85 %)	
<i>Asistolia</i>	3 (18 %)	2 (16 %)	5 (12 %)	10 (15 %)	
CMV receptor					P=0,299
<i>Positivo</i>	4 (23,5 %)	5 (42 %)	21 (54 %)	30 (44 %)	
<i>Negativo</i>	13 (76,5 %)	7 (58 %)	18 (46 %)	38 (56 %)	
CMV donante					P=0,108
<i>Positivo</i>	7 (41 %)	7 (58 %)	13 (32,3 %)	27 (39,7 %)	
<i>Negativo</i>	10 (59 %)	5 (42 %)	26 (6,7 %)	41 (60,3 %)	
Discordancia CMV					P=0,898
<i>Concordante</i>	10 (59 %)	8 (67 %)	25 (64 %)	43 (63 %)	
<i>Discordante</i>	7 (41 %)	4 (33 %)	14 (36 %)	25 (37 %)	

Tabla 3. Características generales de la muestra (1). Los donantes fueron todos en muerte encefálica en el período 1986-1993.

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis biliar primaria.

	HAI y SLP (n=17)	CEP (n=12)	CBP (n=39)	General (n=68)
Edad (años) del receptor al trasplante				
Media	34	37	43,6	36,4
DE	±15	±15	±25,5	±20,2
P50	30	35,5	52	30
Edad (años) del donante				
Media	29,7	37,3	39,1	40
DE	±16,7	±20,7	±21,4	±21
P50	24	35	42	41,5
MELD al trasplante				
Media	19,3	15,8	15,8	16,7
DE	±5,8	±6,4	±4,7	±5,5
P50	20	17	15	16,5

Tabla 4. Características generales de la muestra (2).

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis biliar primaria.

Los pacientes con CBP tenían una edad al trasplante significativamente mayor que los pacientes con CEP ($p = 0,007$) o con HAI/SLP ($p < 0,001$). La edad de los pacientes con CEP o con HAI/SLP fue similar ($p = 1$).

En cuanto a la edad del donante no hay diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,279$).

En la tabla número 5 se recogen las complicaciones que aparecieron de forma posterior al trasplante:

	HAI y SLP (n=17)	CEP (n=12)	CBP (n=39)	General (n=68)	
Rechazo agudo	8 (47 %)	7 (58,3 %)	18 (49 %)	33 (49 %)	P=0,811
Resistente a corticoides	4 (23,5 %)	0	3 (8 %)	7 (21 %)	
Rechazo crónico	2 (12,5 %)	0	6 (16 %)	8 (12 %)	P=0,343
Patología tumoral	5 (29,4 %)	3 (25 %)	8 (20,5 %)	16 (23,5 %)	
<i>Linfoma no Hodgkin</i>	1	0	1	2	
<i>Linfoma MALT gástrico</i>	2	0	0	2	
<i>Linfoma cerebral</i>	0	0	1	1	
<i>Linfoma de células grandes</i>	0	0	1	1	
<i>Tumor cutáneo no especificado</i>	1	0	0	1	
<i>Carcinoma basocelular</i>	0	1	0	1	
<i>Sarcoma de Kaposi</i>	0	0	1	1	
<i>Adenocarcinoma uterino</i>	0	0	1	1	
<i>Cáncer de mama</i>	0	0	1	1	
<i>Adenocarcinoma de sigma</i>	0	0	1	1	
<i>Tumor mucinoso de páncreas</i>	0	0	1	1	
<i>Carcinoma epidermoide larínge</i>	1	0	0	1	
<i>Carcinoma pleomórfico parotídeo</i>	0	1	0	1	
<i>Oncocitoma</i>	0	1	0	1	

Tabla 5. Complicaciones postrasplante.

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis biliar primaria.

4.1.2. Variables relativas a evolución y pronóstico.

4.1.2.1. Recidiva de la enfermedad hepática autoinmune.

De manera general en nuestro estudio se diagnosticó recidiva de la enfermedad original en 19 pacientes de los 68, correspondiendo esto con un 27,9 % del total. El tiempo medio desde el trasplante hasta el diagnóstico de la recidiva fue de 97,8 días (DE \pm 85,3) y un p50 de 93,4 días. En la siguiente tabla número 6 se resume la recidiva de forma general y disgregada por patología hepática autoinmune.

	HAI y SLP (n=17)	CEP (n=12)	CBP (n=39)	General (n=68)
Recidiva (%)	5 (30 %)	3 (25 %)	11 (28 %)	19 (27,9 %)
Media de días desde el trasplante hasta recidiva	43,9	64,8	131,1	97,8
DE	\pm 44,7	\pm 66	\pm 91	\pm 85,3
P50 (días)	35,9	45	131,7	93,4

Tabla 6. Recidiva de la enfermedad hepática autoinmune.

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis

Se subdividió la muestra en 4 bloques temporales para valorar la recidiva de forma general según el año del trasplante hepático:

- 1986 – 1993 recidivaron 10 de los 24 pacientes, lo que supone un 41,6 %.
- 1994 – 2000 recidivaron 3 de los 23 pacientes, lo que supone un 13 %.
- 2001 – 2008 recidivaron 4 de los 15 pacientes, lo que supone un 26,6 %.
- 2009 – 2016 recidivaron 2 de los 6 pacientes, lo que supone un 33,3 %.

4.1.2.2 Inmunosupresión recibida.

En cuanto a los otros fármacos inmunosupresores, se recogieron datos de los usados en cada uno de estos pacientes. Los datos corresponden a la inmunosupresión recibida durante todo el seguimiento para valorar que fármacos fueron los más usados. No fue recogido el momento de introducción de cada uno de ellos.

Los datos se resumen en la siguiente tabla número 7.

	HAI y SLP (n=17)	CEP (n=12)	CBP (n=39)	General (n=68)
Azatioprina (AZA)	12 (71 %)	8 (67 %)	23 (59 %)	33 (48,5 %)
Tacrolimus	10 (59 %)	5 (41 %)	4 (10 %)	19 (30 %)
Everolimus	2 (12 %)	1 (8,3 %)	19 (49 %)	22 (32,3 %)
Ciclosporina (CyA)	10 (59 %)	5 (41 %)	22 (56 %)	37 (54,4 %)
Micofenolato mofetilo (MMF)	4 (24 %)	5 (41 %)	18 (43 %)	27 (39,7 %)
Triple inmunosupresión	10 (59 %)	6 (50 %)	18 (43 %)	34 (50 %)

Tabla 7. Inmunosupresión recibida por patología hepática autoinmune.

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis biliar primaria.

Subdividimos la muestra en cuatro bloques temporales para valorar el uso de los inmunosupresores más frecuentes en función del momento temporal. Solo describiremos la ciclosporina y el tacrolimus puesto que son los fármacos con los que más estudios se han realizado y los que parecen tener un mayor impacto en la supervivencia del paciente y del injerto.

- 1986 – 1993: Del total de 24 pacientes trasplantados, recibieron inmunosupresión basada solo en ciclosporina 17 pacientes (70,8 %), los otros 7 recibieron ambos inmunosupresores en algún momento de su evolución (29,1 %).
- 1994 – 2000. Del total de 23 pacientes trasplantados, la inmunosupresión basada en ciclosporina exclusivamente se produjo en 11 pacientes (47,8 %), en tacrolimus exclusivamente 5 pacientes (21,7 %), recibieron ambas 6

pacientes (26 %) y el otro paciente no recibió ni tacrolimus ni ciclosporina (4,3 %).

- 2001- 2008. Del total de 15 pacientes, 13 recibieron inmunosupresión con tacrolimus de forma exclusiva (86,6 %), otro paciente recibió ambas (6,6 %) y otro paciente no recibió ninguno de los dos (6,6 %). Ningún paciente tuvo una inmunosupresión basada en ciclosporina.
- 2009-2016. Del total de 6 pacientes trasplantados, 5 recibieron inmunosupresión exclusiva con tacrolimus (83,3 %) y el otro paciente recibió ambas en algún momento de su evolución (16,6 %).

También estudiamos de forma específica la inmunosupresión recibida por los pacientes que habían presentado recidiva de la enfermedad autoinmune.

- Entre 1986 y 1993 recidivaron 10 pacientes, de estos 6 solo habían recibido ciclosporina como inmunosupresor y los otros 4 habían recibido tanto ciclosporina como tacrolimus.
- Entre 1994 y 2000 solo recidivaron 3 pacientes, de estos solo uno había recibido de forma exclusiva ciclosporina y los otros dos habían recibido ambos inmunosupresores en algún momento de su evolución.
- Entre 2001 y 2008 recidivaron 4 pacientes, todos habían recibido inmunosupresión basada exclusivamente en tacrolimus.
- Entre 2009 y 2016 recidivaron solo 2 pacientes, ambos habían recibido de forma exclusiva tacrolimus como inmunosupresor.

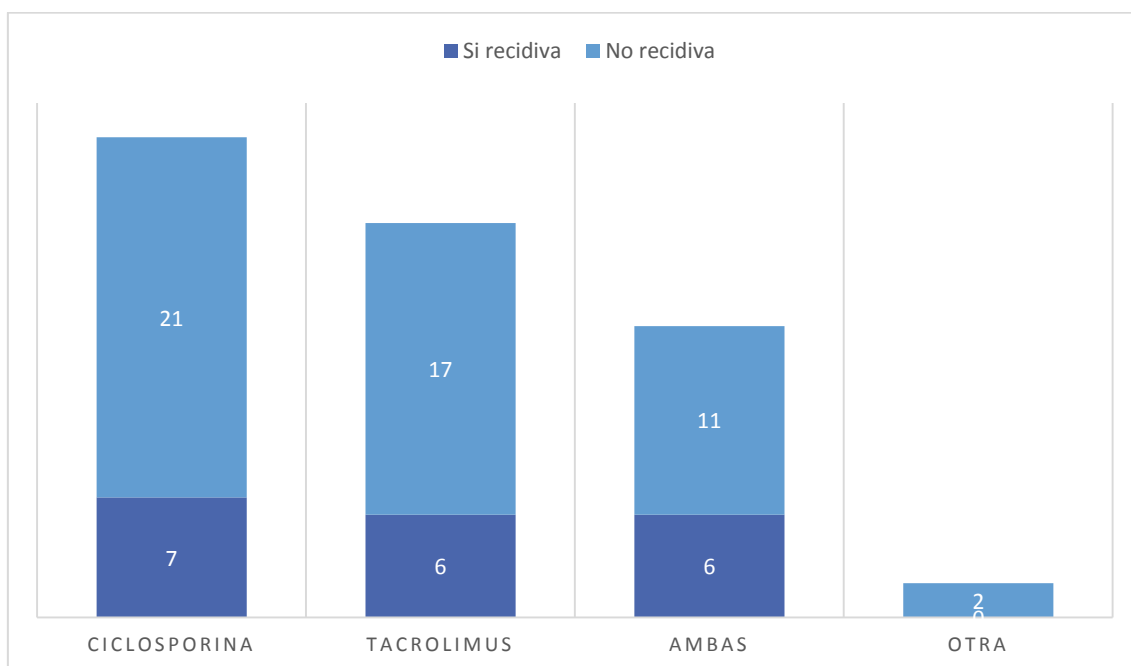


Figura 4. Inmunosupresión y recidiva

	1986- 1993 N=24	1994-2000 N=23	2001-2008 N=15	2009-2016 N=6
Ciclosporina	17 (6 R)	11 (1 R)	0	0
Tacrolimus		5	13 (4R)	5 (2 R)
Ciclosporina y tacrolimus	7 (4 R)	6 (2R)	1	1
Otros		1	1	
% de recidiva por época	10/24 41,7 %	3/23 13 %	4/15 26,6 %	2/6 33,3 %

Tabla 8. Recidiva por épocas e inmunosupresión recibida.

4.1.2.3 Supervivencia del injerto.

Del total de los pacientes incluidos, fue necesario un retrasplante en 16 de los 68 pacientes, lo que corresponde con un 23 % de los casos. De estos requirieron un tercer trasplante 5 pacientes, lo que supone un 7 % sobre el total. En cuanto a las causas del retrasplante y la prevalencia disgregada por hepatopatía autoinmune, lo mostramos resumido en la siguiente tabla número 9:

	HAI y SLP (n=17)	CEP (n=12)	CBP (n=39)	General (n=68)
Retrasplante	6 (35 %)	2 (16 %)	8 (20 %)	16 (23 %)
<i>Rechazo crónico</i>	2	0	2	4
<i>Rechazo agudo</i>	0	0	1	1
<i>Recidiva autoinmune</i>	2	2	1	5
<i>Disfunción del injerto</i>	0	0	3	3
<i>Hepatitis viral</i>	1	0	0	1
<i>Trombosis arterial</i>	1	0	1	2
3º Trasplante	2 (11,6 %)	1 (8 %)	2 (5 %)	5 (7 %)
<i>Trombosis arterial</i>	1	1	1	3
<i>Rechazo crónico</i>	0	0	1	1
<i>Recidiva autoinmune</i>	1	0	0	1

Tabla 9. Causas de retrasplante y 3º trasplante.

4.1.2.4 Supervivencia del paciente.

Al finalizar el periodo de seguimiento, 33 (48,5 %) pacientes habían fallecido, 7 correspondían al grupo de HAI y SLP (41 %), 4 al grupo de CEP (33,2 %) y 22 (56 %) de los pacientes con CBP.

Las causas de exitus las encontramos resumidas en la siguiente tabla número 10.

	HAI y SLP (n=17)	CEP (n=12)	CBP (n=39)	General (n=68)
Exitus	7 (41 %)	4 (32, 2 %)	22 (56 %)	33 (48,5 %)
<i>Patología infecciosa</i>	2 (11,7 %)	2 (16 %)	11 (28 %)	15 (45 %)
<i>Complicaciones quirúrgicas</i>	3 (17,6 %)	0	4 (10 %)	7 (21 %)
<i>Complicaciones hepatopatía</i>	1 (5,85 %)	1 (8 %)	2 (5 %)	4 (12 %)
<i>Tumoral</i>	0	1 (8 %)	2 (5 %)	3 (9 %)
<i>Cardiovascular</i>	0	0	1 (2,5 %)	1 (3 %)
<i>No registro</i>	1 (5,85 %)	0	2 (5 %)	3 (9 %)

Tabla 10. Exitus y causas del mismo.

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis biliar primaria.

4.2. Análisis de supervivencia.

4.2.1. Análisis de supervivencia general y disgregada por patología autoinmune hepática.

De los 68 pacientes incluidos en el estudio, en el momento final del seguimiento, habían fallecido 33.

Se describe una supervivencia del 75 % (IC 95 % 63 % - 83 %) a los 5 años; del 68 % (IC 95 % 56 % - 78 %) a los 10 años y del 57 % (IC 95 % 44 % - 68 %) a los 15 años.

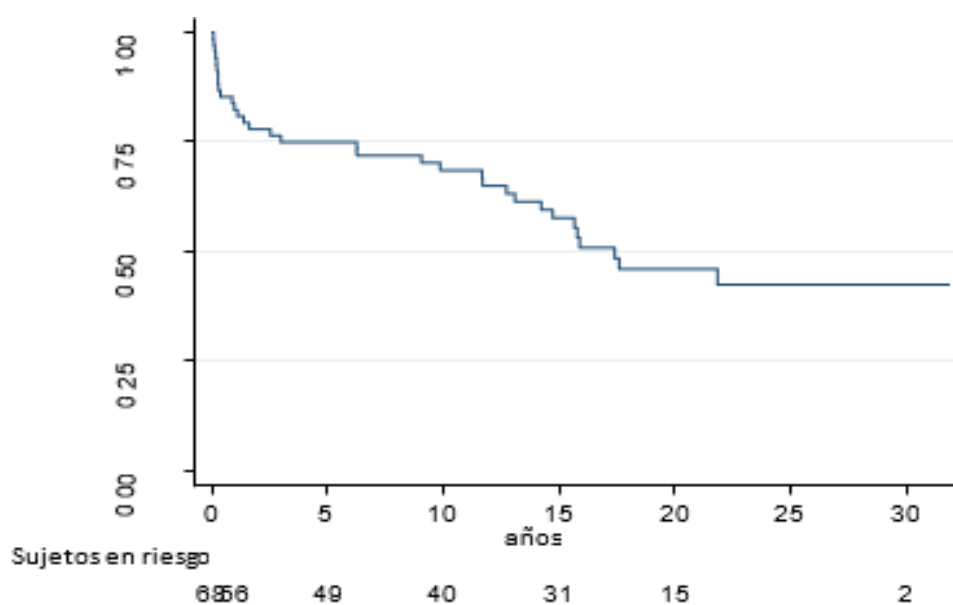


Figura 5. Supervivencia del paciente después del trasplante en el global de la serie.

En cuanto a la supervivencia del paciente, disgregada por patología hepática autoinmune encontramos:

En HAI y SLP:

- Supervivencia del 76 % (IC 95 % 49 % - 90 %) a los 5 años
- Supervivencia del 64 % (IC 95 % 36 % - 81 %) a los 10 años
- Supervivencia del 56 % (IC 95 % 29 % - 73 %) a los 15 años

En CEP:

- Supervivencia del 83 % (IC 95 % 48 % - 95 %) a los 5 años
- Supervivencia del 83 % (IC 95 % 48 % - 95 %) a los 10 años
- Supervivencia del 59 % (IC 95 % 23 % - 83 %) a los 15 años

En CBP:

- Supervivencia del 72 % (IC 95 % 55 % - 83 %) a los 5 años
- Supervivencia del 66 % (IC 95 % 50 % - 80 %) a los 10 años
- Supervivencia del 57 % (IC 95 % 40 % - 71 %) a los 15 años

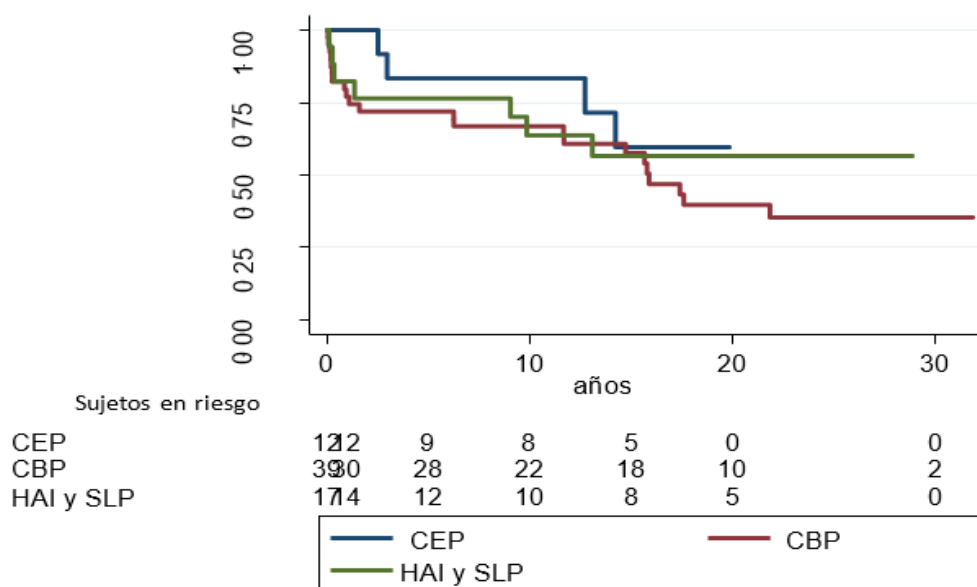


Figura 6. Supervivencia disgregada por patología hepática autoinmune.

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis biliar primaria.

	HAI y SLP	CEP	CBP	General
A los 5 años	76 % (49 % - 90 %)	83 % (48 % - 95 %)	72 % (55 % - 83 %)	75 % (63 % - 83 %)
A los 10 años	64 % (36 % - 81 %)	83 % (48 % - 95 %)	66 % (50 % - 80 %)	68 % (56 % - 78 %)
A los 15 años	56 % (29 % - 73 %)	59 % (23 % - 83 %)	57 % (40 % - 71 %)	57 % (44 % - 68 %)

Tabla 11. Supervivencia según hepatopatía y general a los 5, 10 y 15 años.

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis biliar primaria.

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,29$).

4.2.2. Análisis de supervivencia general por periodos.

Se dividió a los pacientes en función del año de trasplante (1986-1993/1994-2000/2001-2008-2009/2016). Para garantizar la ausencia de sesgo por tiempo de seguimiento, se acotó el tiempo de seguimiento posterior al trasplante a 2 años (24 meses). De los 68 pacientes, en este tiempo de seguimiento, 15 fallecieron.

De 1986-1993:

- Supervivencia del 79 % (IC 95 % 57 % - 90 %) a los 3 meses
- Supervivencia del 75 % (IC 95 % 53 % - 88 %) a los 6 meses
- Supervivencia del 75 % (IC 95 % 53 % - 88 %) a los 12 meses

De 1994-2000:

- Supervivencia del 87 % (IC 95 % 65 % - 95 %) a los 3 meses
- Supervivencia del 87 % (IC 95 % 65 % - 95 %) a los 6 meses
- Supervivencia del 83 % (IC 95 % 60 % - 93 %) a los 12 meses

De 2001-2008:

- Supervivencia del 100 % a los 3 meses
- Supervivencia del 93 % (IC 95 % 61 % - 99 %) a los 6 meses
- Supervivencia del 93 % (IC 95 % 61 % - 99 %) a los 12 meses

De 2009-2016:

- Supervivencia del 100 % a los 3 meses
- Supervivencia del 100 % a los 6 meses

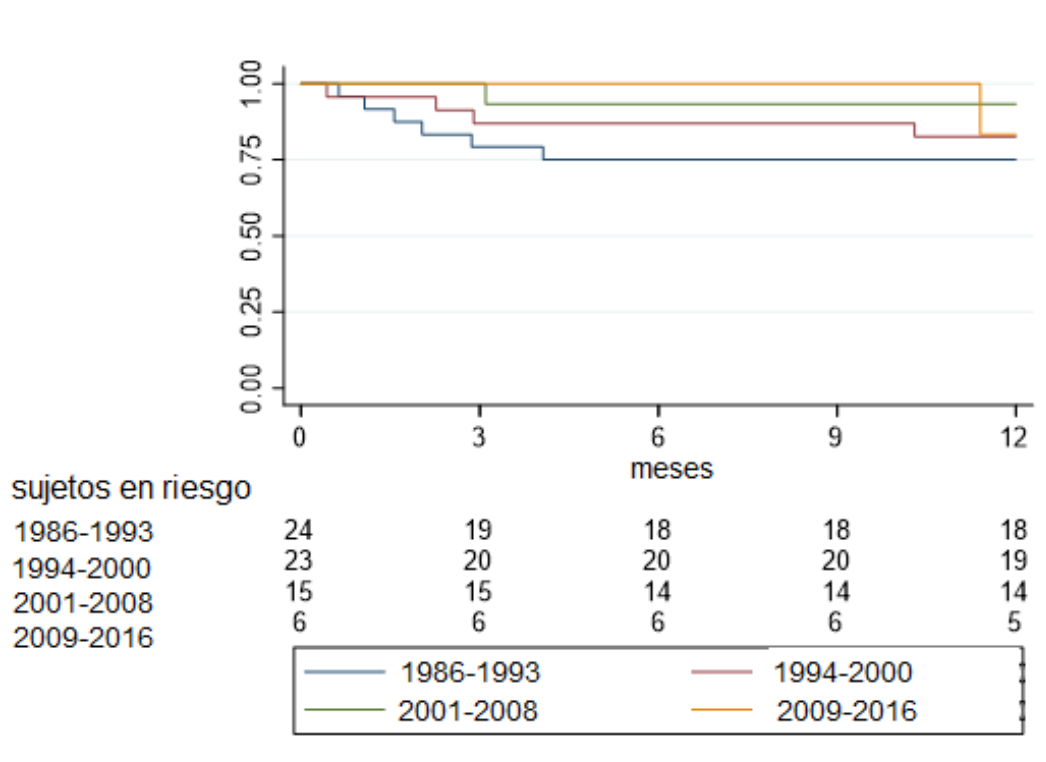


Figura 7. Supervivencia del paciente según enfermedad que indicó el trasplante por época de trasplante (1986 a 2016)

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,6$).

4.2.3. Supervivencia del paciente libre de recidiva general y disgregada por patología autoinmune hepática.

De los 68 pacientes incluidos en el estudio, al final del tiempo de seguimiento 49 pacientes no habían presentado recidiva de la enfermedad hepática autoinmune.

De manera general, describimos una supervivencia libre de recidiva del 63 % (IC 95 % 50 % - 73 %) a los 5 años, a los 10 años disminuye a un 54 % (IC 95 % 40 % - 35 %) y a los 15 años es del 36 % (IC 95 % 25 % - 48 %).

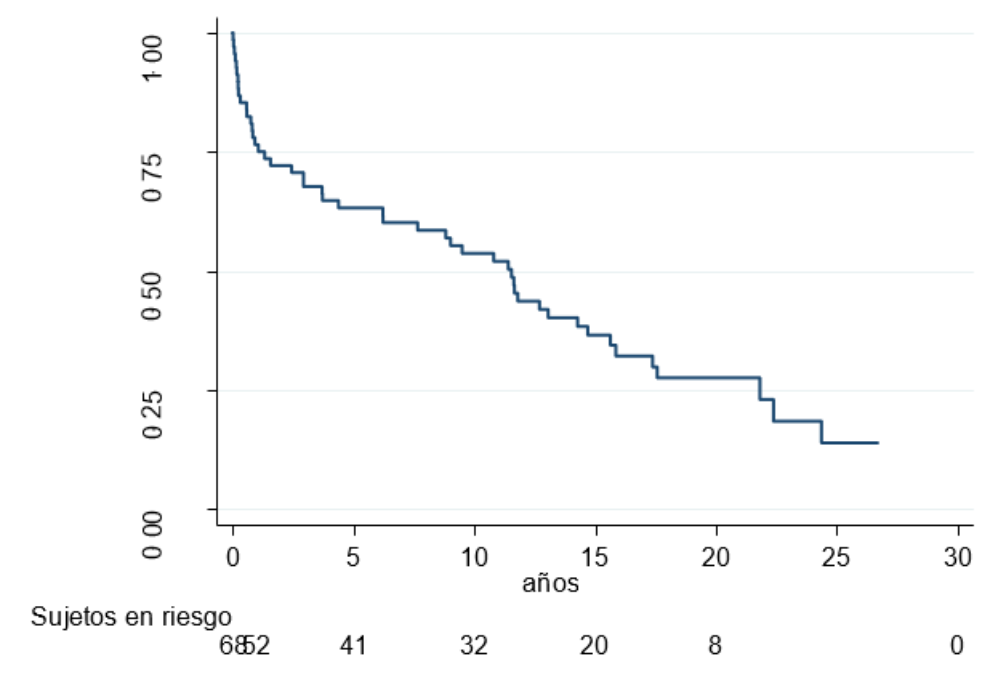


Figura 8. Supervivencia libre de recidiva general.

Si analizamos por separado cada una de las enfermedades autoinmunes hepáticas encontramos:

En HAI y SLP:

- Supervivencia del paciente libre de recidiva del 52 % (IC 95 % 26 % - 72 %) a los 5 años
- Supervivencia del paciente libre de recidiva del 40 % (IC 95 % 16 % - 61 %) a los 10 años
- Supervivencia del paciente libre de recidiva del 33 % (IC 95 % 12 % - 55 %) a los 15 años.

En CEP:

- Supervivencia del paciente libre de recidiva del 75 % (IC 95 % 40 % - 90 %) a los 5 y 10 años
- Supervivencia del paciente libre de recidiva del 51 % (IC 95 % 18 % - 77 %) a los 15 años.

En CBP:

- Supervivencia del paciente libre de recidiva del 64 % (IC 95 % 47 % - 76 %) a los 5 años
- Supervivencia del paciente libre de recidiva del 53 % (IC 95 % 37 % - 67 %) a los 10 años
- Supervivencia del paciente libre de recidiva del 33 % (IC 95 % 18 % - 48 %) a los 15 años.

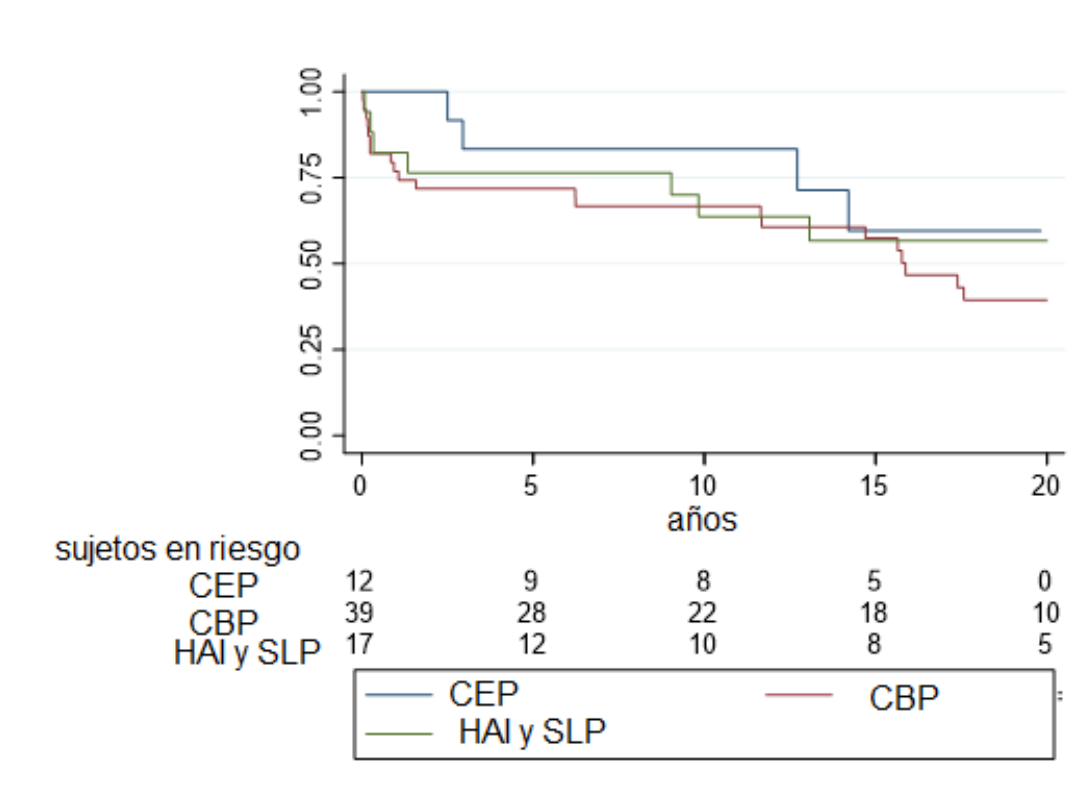


Figura 9. Supervivencia libre de recidiva disgregada por patología hepática autoinmune.

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis biliar primaria.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de recidiva entre las tres patologías (HAI, CEP y CBP) ($p = 0,36$).

	HAI y SLP	CEP	CBP	General
A los 5 años	52 % (26 % - 62 %)	75 % (40 % - 90 %)	64 % (47 % - 76 %)	63 % (50 % - 73 %)
A los 10 años	40 % (16 % - 61 %)	75 % (40 % - 90 %)	53 % (37 % - 67 %)	54 % (40 % - 65 %)
A los 15 años	33 % (12 % - 55 %)	51 % (18 % - 77 %)	33 % (18 % - 48 %)	36 % (25 % - 48 %)

Tabla 12. Supervivencia libre de recidiva según hepatopatía y general a los 5, 10 y 15 años.

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis biliar primaria.

4.2.4. Supervivencia del paciente libre de recidiva por periodos.

Se dividió a los pacientes en función del año de trasplante (1986-1993/1994-2000/2001-2008-2009/2016). Para garantizar la ausencia de sesgo por tiempo de seguimiento, se acotó el tiempo de seguimiento posterior al trasplante a 2 años (24 meses).

De 1986-1993:

- Supervivencia del paciente del 79 % (IC 95 % 57 % - 90 %) a los 3 meses
- Supervivencia del paciente del 75 % (IC 95 % 53 % - 88 %) a los 6 meses
- Supervivencia del paciente del 67 % (IC 95 % 44 % - 82 %) a los 12 meses

De 1994-2000:

- Supervivencia del paciente del 87 % (IC 95 % 65 % - 95 %) a los 3 meses
- Supervivencia del paciente del 87 % (IC 95 % 65 % - 95 %) a los 6 meses
- Supervivencia del paciente del 83 % (IC 95 % 60 % - 93 %) a los 12 meses

De 2001-2008:

- Supervivencia del paciente del 100 % a los 3 meses
- Supervivencia del paciente del 93 % (IC 95 % 61 % - 99 %) a los 6 meses
- Supervivencia del paciente del 87 % (IC 95 % 56 % - 96 %) a los 12 meses

De 2009-2016:

- Supervivencia del paciente del 100 % a los 3 meses
- Supervivencia del paciente del 100 % a los 6 meses

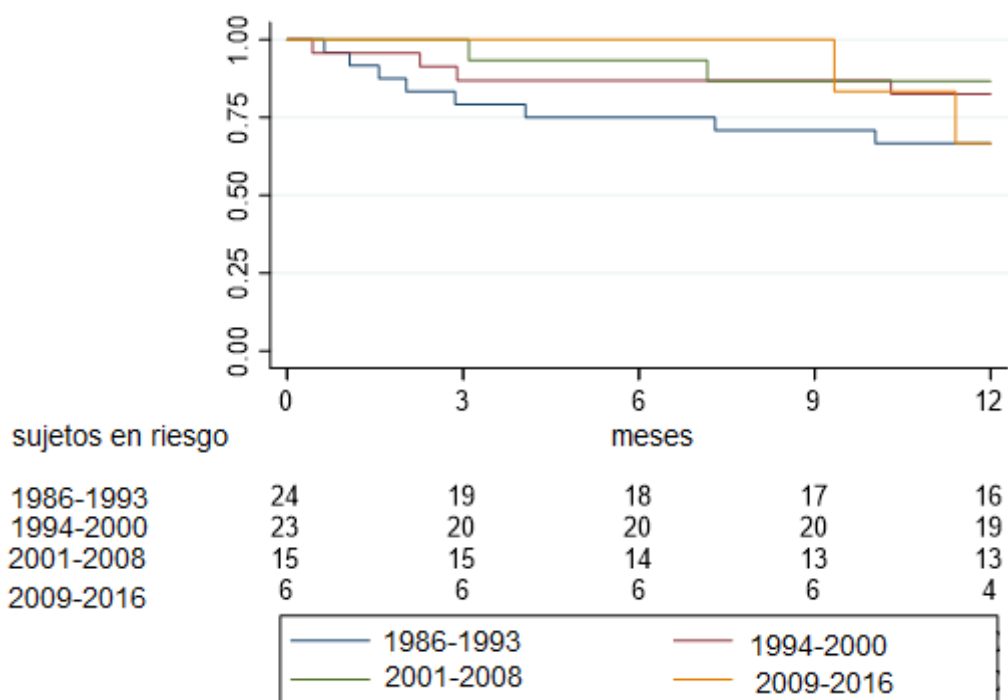


Figura 10. Supervivencia libre de recidiva en pacientes trasplantados por enfermedad hepática autoinmune por época de trasplante.

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,5$).

4.2.5 Incidencia acumulada de recidiva general y disgregada por patología autoinmune hepática.

Si analizamos los datos tomando la muerte como evento competitivo para la aparición de recidiva de la enfermedad hepática autoinmune, obtenemos una incidencia acumulada de:

- 0,11 (IC 95 % 0,049 - 0,22) p 0,04 a los 3 años;
- 0,16 (IC 95 % 0,09 - 0,29) p 0,05 a los 6 años;
- 0,21 (IC 95 % 0,12 - 0,35) p 0,05 a los 9 años;
- 0,36 (IC 95 % 0,23 - 0,52) p 0,0726 a los 15 años

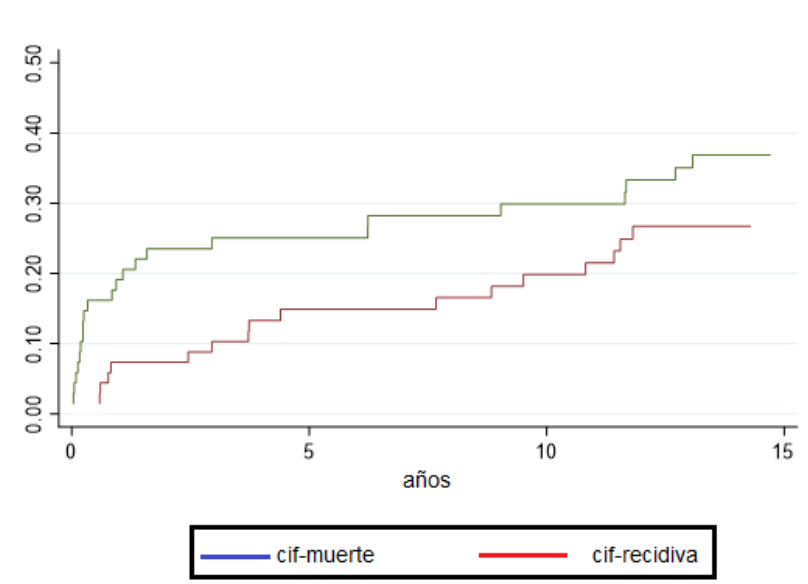


Figura 11. Curva de incidencia acumulativa para recidiva con muerte como evento competitivo.

Si hacemos este análisis disgregado por patologías hepáticas autoinmunes encontramos:

En HAI y SLP:

- 0,22 (IC 95 % 0,07 - 0,54) p 0,11 a los 3 años;
- 0,31 (IC 95 % 0,12 - 0,63) p 0,12 a los 6 y 9 años;
- 0,41 (IC 95 % 0,18 - 0,72) p 0,14 a los 15 años.

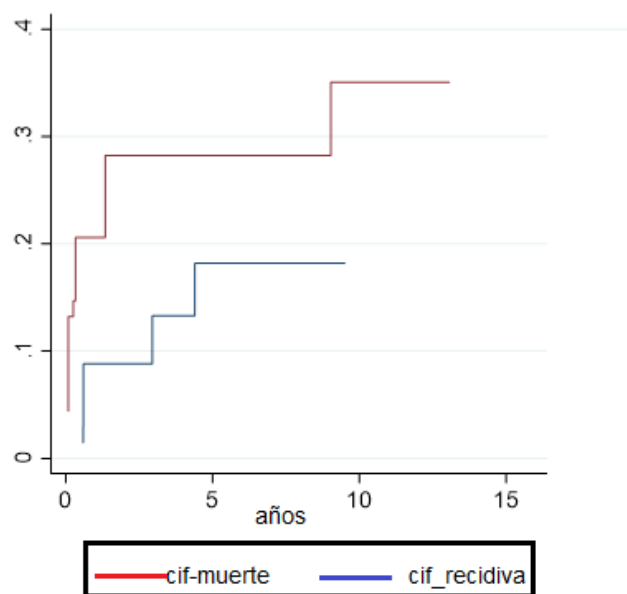


Figura 12. Curva de incidencia acumulativa para recidiva con muerte como evento competitivo en pacientes con HAI y SLP.

En CEP:

- 0,08 (IC 95 % 0,01 - 0,46) p 0,07 a los 3 años;
- 0,17 (IC 95 % 0,04 - 0,53) p 0,11 a los 6 y 9 años;
- 0,29 (IC 95 % 0,10 - 0,67) p 0,14 a los 15 años.

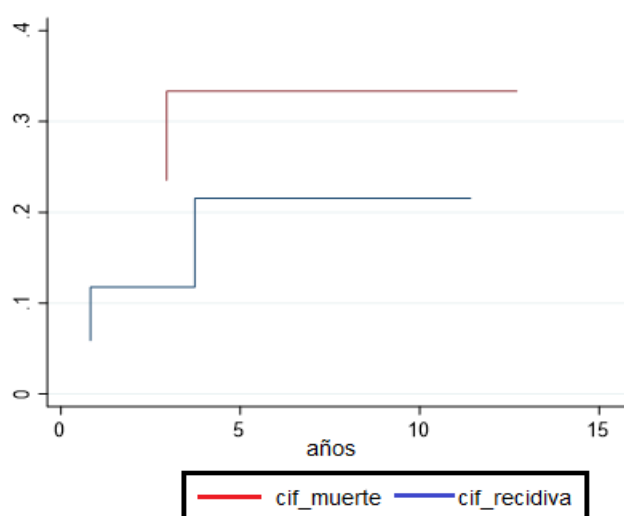


Figura 13. Curva de incidencia acumulativa para recidiva con muerte como evento competitivo en pacientes con CEP.

En CBP:

- 0,06 (IC 95 % 0,01 - 0,24) p 0,04 a los 3 años;
- 0,10 (IC 95 % 0,03 - 0,28) p 0,05 a los 6 años;
- 0,18 (IC 95 % 0,08 - 0,39) p 0,07 a los 9 años;
- 0,37 (IC 95 % 0,20 - 0,59) p 0,10 a los 15 años.

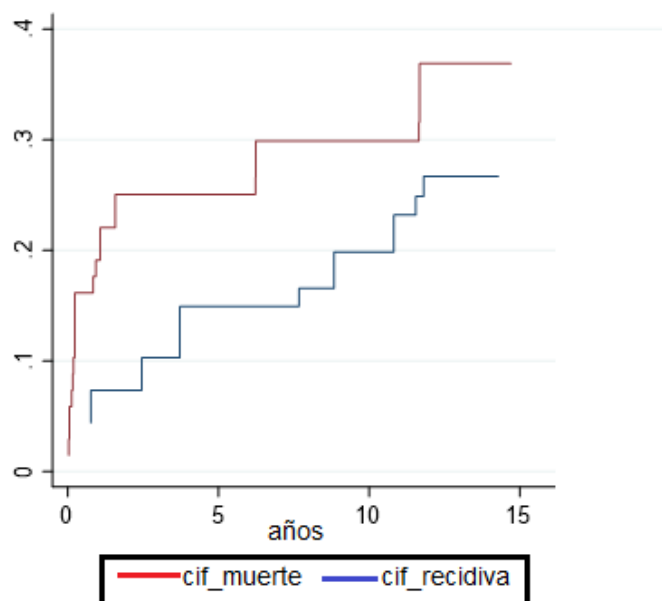


Figura 14. Curva de incidencia acumulativa para recidiva con muerte como evento competitivo en pacientes con CBP.

Las diferencias encontradas en la supervivencia entre las tres patologías no son estadísticamente significativas ($p=0,3$).

Estas tablas hablan acerca del riesgo de recidiva de la enfermedad excluyendo a los pacientes que han fallecido. De forma general, a los 15 años, existe un riesgo de un 36 % (IC 95 % 23 %- 52 %) de presentar recidiva. Disgregado por patologías, a los 15 años, el riesgo de recidivar la HAI y SLP, CEP y CBP, es del 41 % (IC 95 % 18 %- 72 %), 29 % (IC 95 % 10 % - 67 %), y del 37 % (IC 95 % 20 % -59 %) respectivamente.

4.2.6. Posibles factores que pueden afectar a la supervivencia.

Una vez valorada la supervivencia general y por subgrupos según hepatopatía de base, se procedió a estudiar si existía algún factor que pudiera aumentar o disminuir la misma.

4.2.6.1 Enfermedad inflamatoria intestinal.

Del total de 68 pacientes, de los 33 pacientes que habían fallecido al concluir el tiempo de seguimiento, solo 5 presentaban EII.

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,79$) en la supervivencia entre los pacientes que presentaban EII y los que no.

- CEP.

- a. Desde diagnóstico de hepatopatía hasta fecha de exitus/última revisión.

Considerando el momento de inicio del seguimiento, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia. ($p = 0,16$).

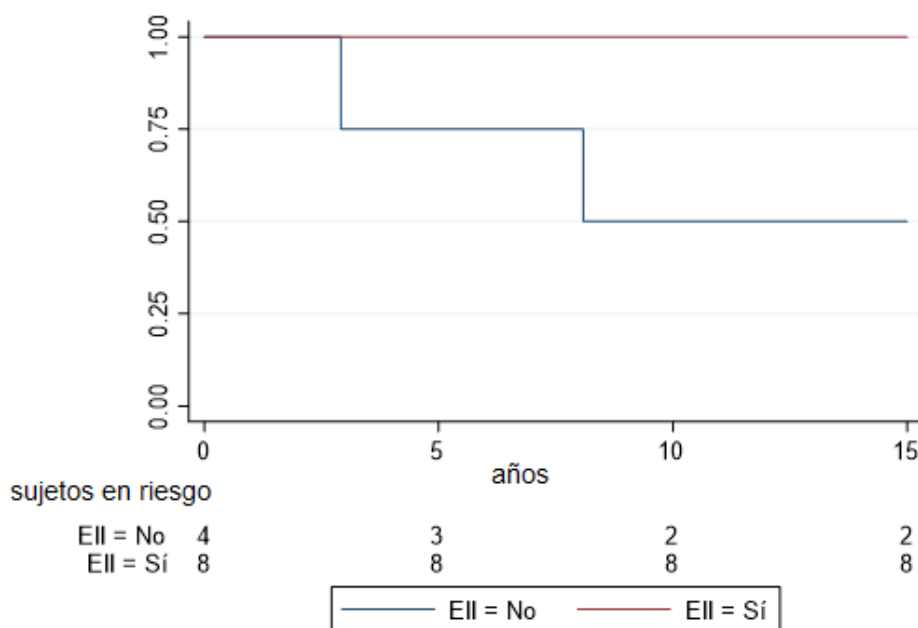


Figura 15. Curva de supervivencia de pacientes con CEP según presenten o no EII desde diagnóstico de hepatopatía.

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

b. Según momento de aparición de EII (antes del trasplante, después del trasplante o ambas).

De los 12 pacientes con CEP, 4 no tenían EII, un caso solo la presentó después del trasplante hepático, 3 pacientes la presentaron antes y después y los otros 4 la desarrollaron después del trasplante.

De los 4 pacientes que fallecieron con CEP, como ya explicamos 2 no tenían EII y los 2 que la presentaron, en ambos casos apareció solo después del trasplante.

En cuanto al estudio de supervivencia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del momento de aparición de la EII (P = 0,49)

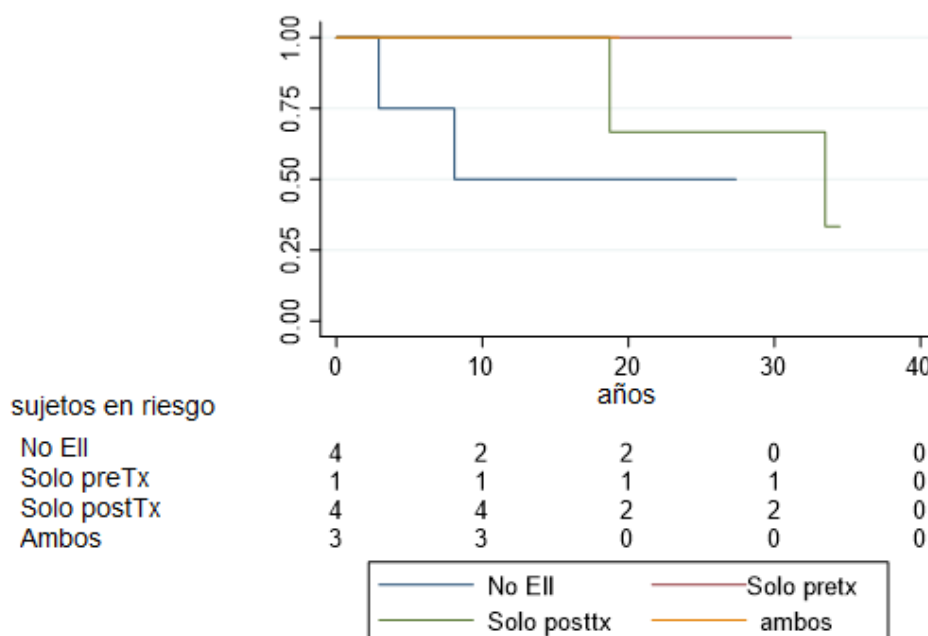


Figura 16. Curva de supervivencia de pacientes con CEP según el momento de aparición de la EII.

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal. Tx: Trasplante.

- c. En pacientes con CEP y EII según se hubiera realizado colectomía o cirugía resectiva.

De los 12 pacientes con CEP solo 4 tuvieron que ser sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica por la EII.

De los 4 pacientes que fallecieron con CEP, a ninguno se le había practicado colectomía o cirugía resectiva.

En cuanto a la supervivencia, según el momento de inicio de seguimiento:

- o Desde el diagnóstico de la hepatopatía.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,04$) a favor de la colectomía. Es decir, los pacientes con colectomía presentaron una mayor supervivencia con respecto a aquellos que no precisaron cirugía de la enfermedad colónica.

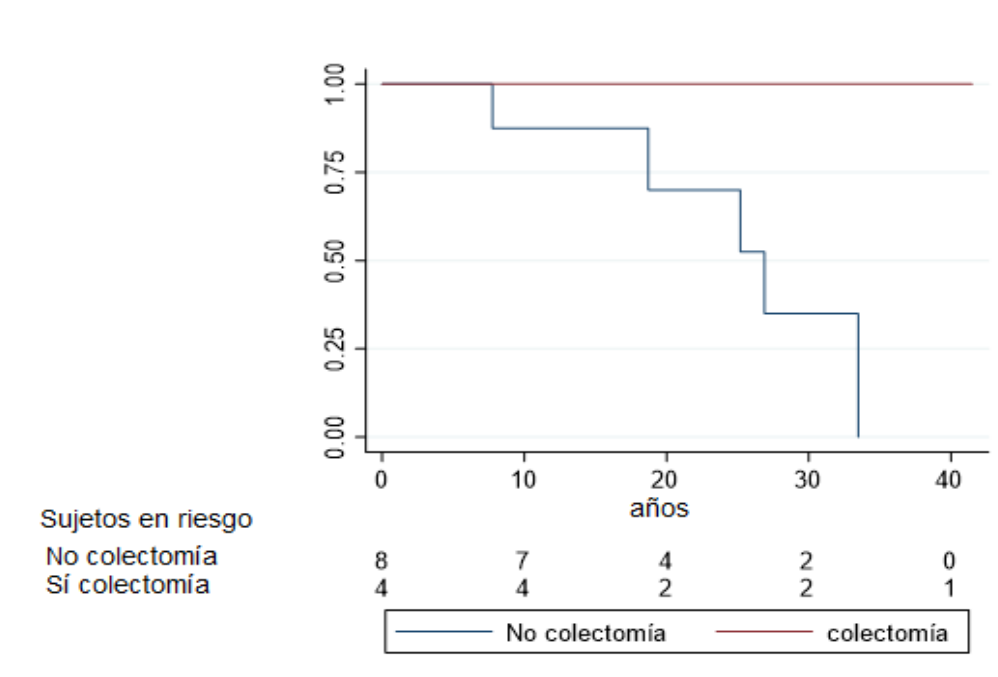


Figura 17. Curva de supervivencia de pacientes con CEP y EII según se haya realizado o no colectomía o cirugía resectiva desde el diagnóstico de la hepatopatía.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

- o

- Desde el trasplante.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,1$) en la supervivencia.

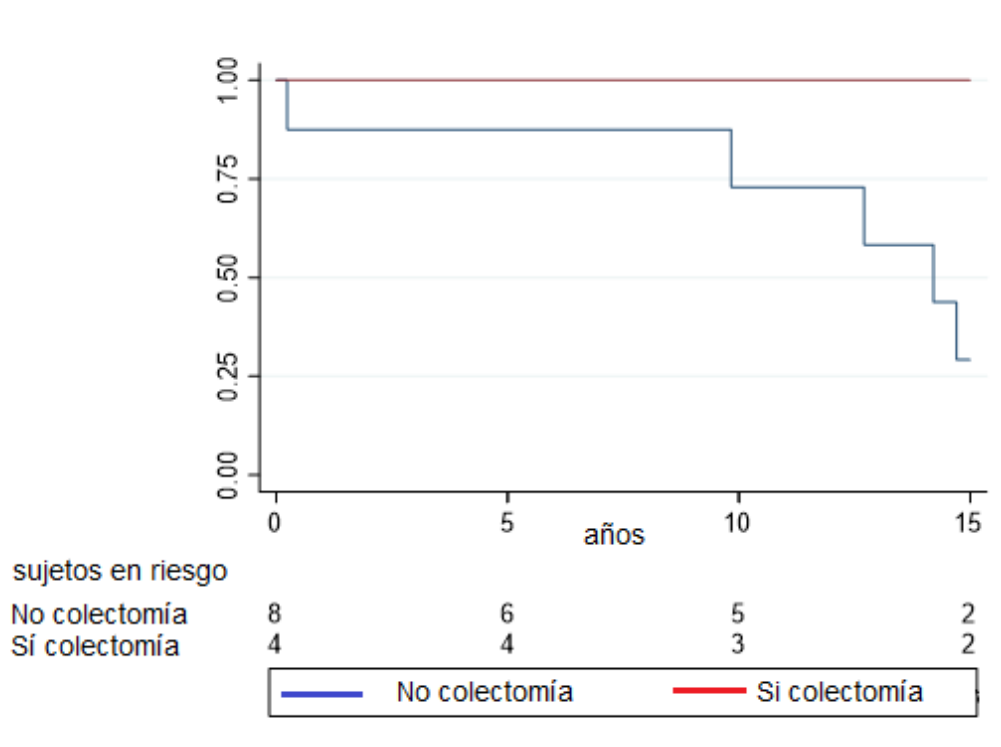


Figura 18. Curva de supervivencia de pacientes con CEP y EII según se haya realizado o no colectomía o cirugía resectiva desde el momento del trasplante.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

4.2.6.2 Conectivopatía.

Para aumentar la potencia estadística, se formó un único grupo en el que incluimos a los 5 pacientes con síndrome de Sjögren, al paciente con AR y al paciente con colagenosis ANA positivo.

De los 33 pacientes fallecidos, solo habían sido diagnosticados de algún tipo de enfermedad del tejido conectivo 2 de ellos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia según el diagnóstico de conectivopatía ($p = 0,3$).

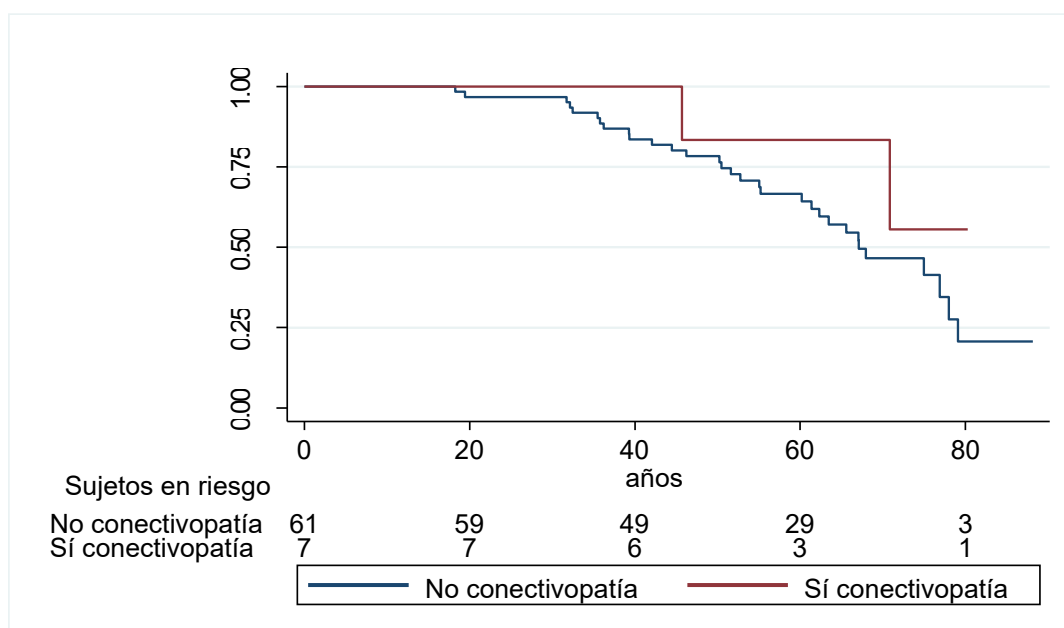


Figura 19. Curva de supervivencia según presencia o ausencia de conectivopatía.

4.2.6.3. Edad al trasplante.

Se subdividió a la población de estudio en aquellos que habían sido trasplantados antes de cumplir 50 años y así poder llevar a cabo estudio estadístico con log-rank. Un total de 39 pacientes fueron trasplantados con menos de 50 años, de los que fallecieron 17. En los 29 pacientes que sobrepasaban los 50 años de edad, fallecieron 16.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global según la edad al trasplante ($p = 0,49$). \geq

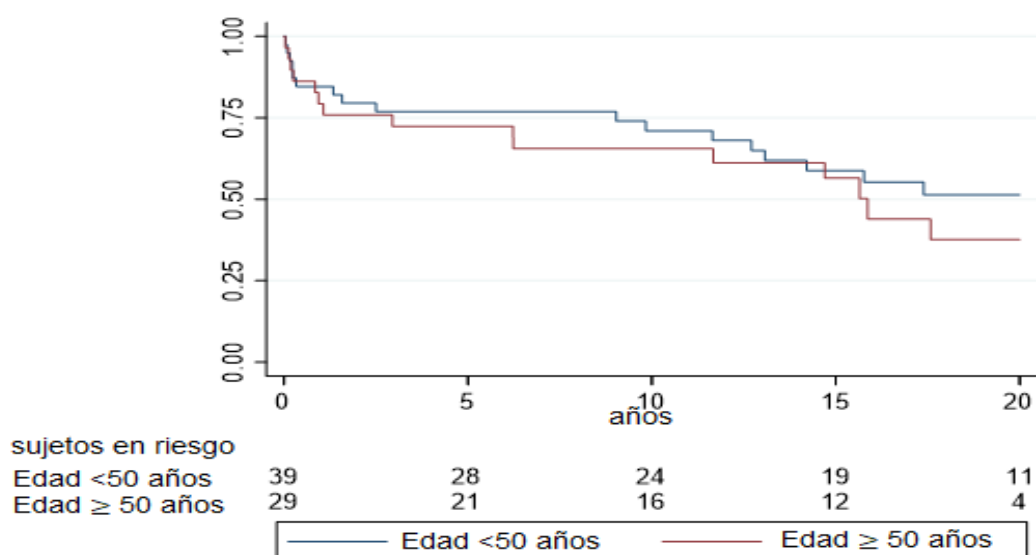


Figura 20. Curva de supervivencia según edad al trasplante.

4.2.6.4. Discordancia donante/receptor de género y serología de CMV.

a. Discordancia donante/receptor de género.

El género del donante y receptor fue concordante en 35 de los casos, de los cuales fallecieron 18; y discordante en los 33 casos restantes, de los que fallecieron 15 pacientes.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia según la discordancia de género ($p = 0,92$).

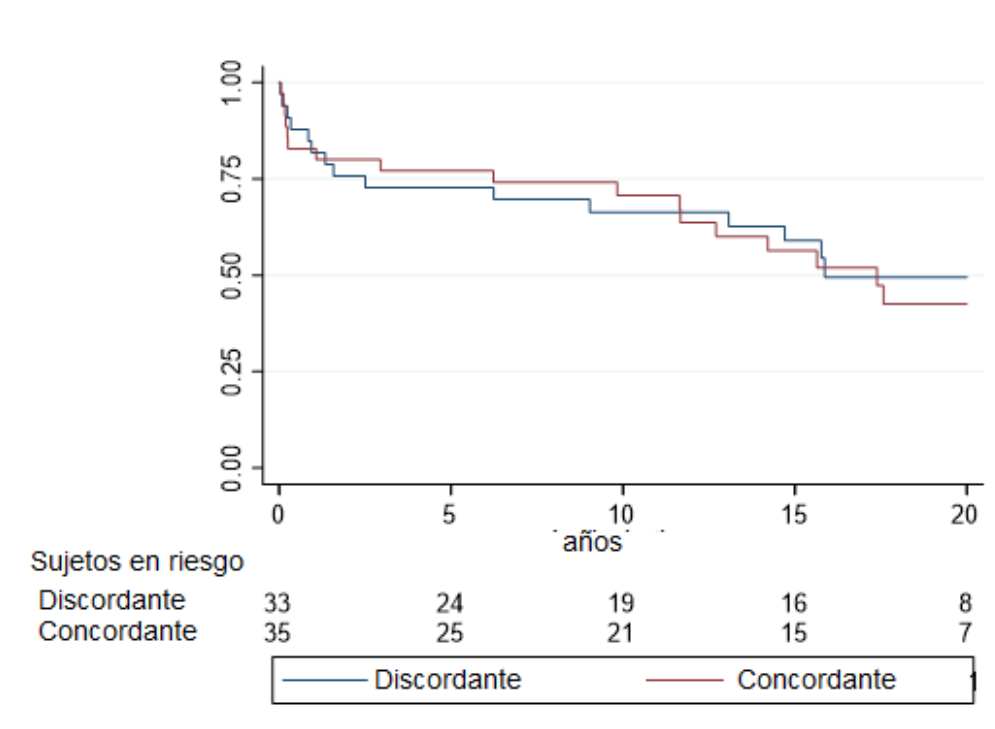


Figura 21. Curva de supervivencia según discordancia donante/receptor del género.

b. Discordancia donante/receptor de serología del CMV.

En 43 de los trasplantes la serología del CMV fue concordante entre donante y receptor; de los cuales fallecieron 21. En los otros 25 trasplantes, la serología fue discordante, falleciendo en este caso 12 pacientes.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia según la discordancia de la serología del CMV. ($p = 0,57$).

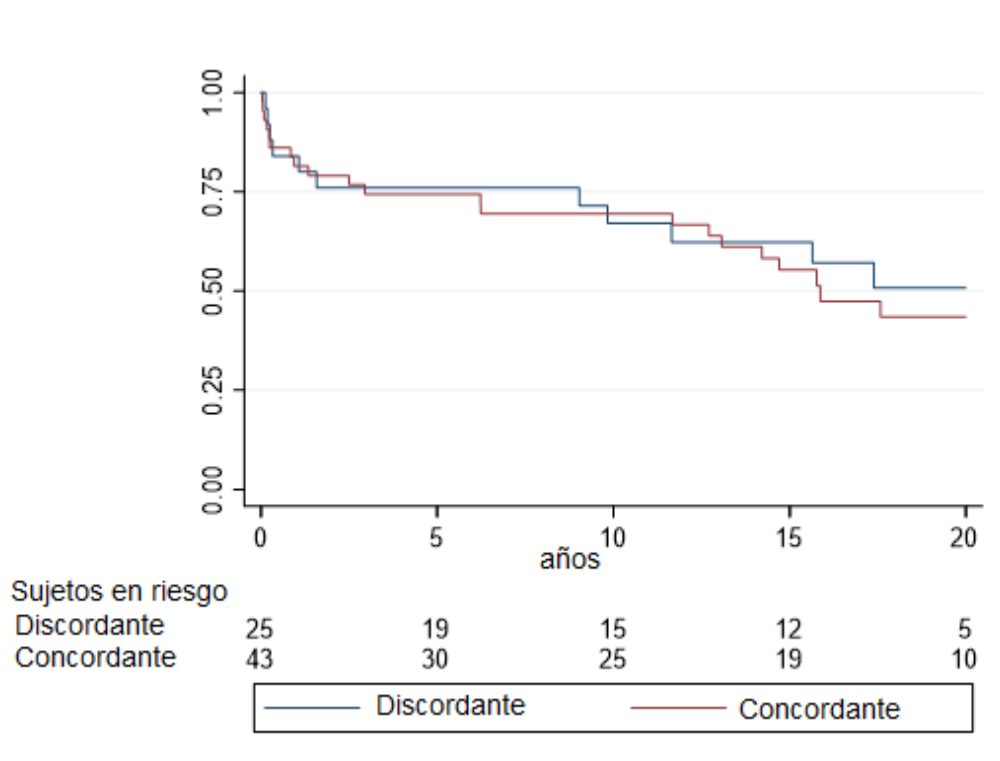


Figura 22. Curva de supervivencia según la discordancia donante/receptor de serología del CMV.

4.2.6.5. Triple inmunosupresión.

De los 68 pacientes trasplantados, durante la evolución habían recibido en algún momento triple inmunosupresión la mitad de los pacientes, 34 de los cuales al finalizar el estudio habían fallecido 13 pacientes.

De la otra mitad que no habían recibido triple inmunosupresión, habían fallecido 20.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia según los pacientes hubieran recibido o no durante su evolución triple inmunosupresión ($p = 0,26$).

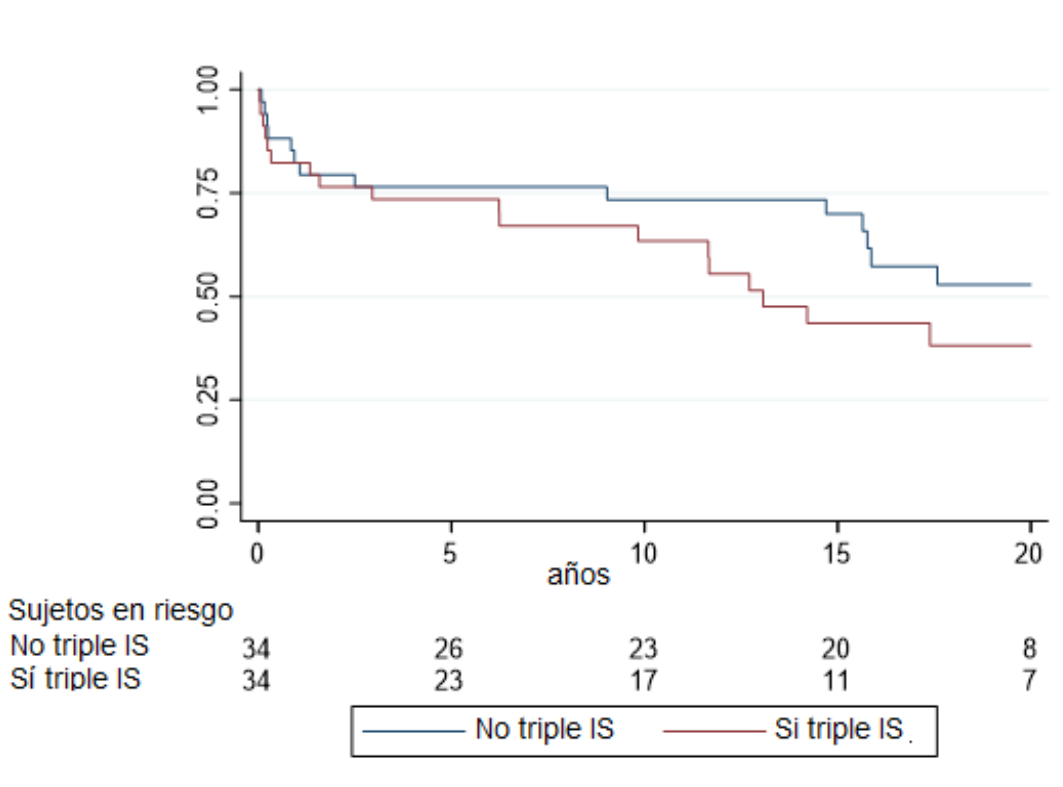


Figura 23. Curva de supervivencia según haya recibido o no triple inmunosupresión.

IS: Inmunosupresión.

4.3. Estudios de asociación de diversos factores para aparición de eventos.

4.3.1. Recidiva de la enfermedad hepática autoinmune.

a. General.

De los 68 pacientes incluidos en el estudio, 19 (28 %) presentaron recidiva de su enfermedad hepática.

○ Recidiva autoinmune y EII.

Se realizó un análisis por regresión logística que no demostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,65$) entre la aparición de recidiva hepática autoinmune y la presencia de EII con una OR de 1,33 (IC 95 % 0,35 - 5,2).

○ Recidiva autoinmune y colectomía.

Se obtuvo una OR de 0,83 (IC 95 % 0,81 - 8,52) sin ser este resultado estadísticamente significativo ($p = 0,87$).

○ Recidiva autoinmune y conectivopatía.

Tampoco se encontró asociación significativa ($p = 0,96$) entre la aparición de recidiva autoinmune y la presencia de enfermedad del tejido conectivo con una OR 1,03 (IC 95 % 0,18 - 5,85)

○ Recidiva autoinmune y discordancia receptor y donante.

○ Género: En el análisis por regresión logística se obtuvo una OR de 1,93 (IC 95 % 0,65 - 5,75) sin ser este resultado significativo ($p = 0,22$).

○ Serología de CMV: Tampoco se halló una asociación significativa ($p = 0,57$) entre la discordancia donante/receptor de la serología por CMV y la aparición de recidiva autoinmune con una OR de 0,73 (IC 95 % 0,24 - 2,15)

○ Recidiva autoinmune y edad del receptor.

Se encontró asociación significativa ($p = 0,02$) entre la aparición de recidiva de la enfermedad hepática y la edad del receptor en el momento del trasplante.

Se obtuvo una OR 0,95 (IC 95 % 0,92 - 0,99) determinando así un menor riesgo de recidiva autoinmune cuanto mayor es la edad al trasplante.

- Recidiva autoinmune y edad del donante.

En este caso el análisis no halló asociación significativa ($p = 0,5$) con una OR de 0,99 (IC 95 % 0,96 - 1,01).

	OR	IC 95 %	p
EII	1,33	0,35 - 5,2	0,65
Colectomía	0,83	0,81 - 8,52	0,87
Conectivopatía	1,03	0,18 - 5,85	0,96
Discordancia			
<i>Género</i>	1,93	0,65 - 5,75	0,22
<i>Serología CMV</i>	0,73	0,24 - 2,15	0,57
Edad receptor	0,95	0,92 - 0,99	0,02
Edad donante	0,99	0,96 - 1,01	0,5

Tabla 13. Asociación de diversos factores con la aparición de recidiva de la enfermedad hepática autoinmune mediante análisis de regresión logística.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CMV: citomegalovirus.

b. Análisis de recidiva y posibles asociaciones según tipo de hepatopatía.

- HAI y SLP.

De los 17 pacientes con HAI y SLP presentaron recidiva 5 de ellos.

Se estudia la posible asociación específica de esta recidiva con la discordancia donante/receptor de género o de la serología de CMV.

- Discordancia de género: el 100 % de los pacientes con HAI y SLP tenían discordancia de género.
- Discordancia de serología CMV: de los 5 pacientes con recidiva, en 2 (40 %) existía discordancia y en los otros 3 (60 %) concordancia donante/receptor

○ CEP.

De los 12 pacientes con CEP se diagnosticó recidiva de la enfermedad en 3 de ellos.

Se intenta estudiar de forma específica el riesgo de recidiva según hayan precisado cirugía de la EII previa al trasplante.

Ninguno de los pacientes que recidivaron presentaron necesidad de cirugía de la enfermedad del colon.

Solo se intervinieron 2 de pacientes con CEP de la patología intestinal y ambas intervenciones fueron posteriores al trasplante hepático. Además, ninguno de estos 2 pacientes presentó recidiva de la enfermedad hepática autoinmune.

○ CBP.

De los 39 pacientes con CBP, 11 presentaron recidiva de la enfermedad hepática autoinmune.

Se estudia de manera específica la asociación entre la edad al trasplante y la presencia de recidiva. Se obtienen los siguientes datos:

- La edad media de los pacientes que no presentaron recidiva fue de 53 años (IC 95 % 49 - 57).
- La edad media de los pacientes que sí presentaron recidiva fue de 43 años (IC 95 % 47 - 54).

La diferencia de edad fue estadísticamente significativa con $p = 0,01$.

4.3.2 Necesidad de retrasplante en función del tipo de patología hepática.

Del total de 66 pacientes necesitaron un retrasplante 16 de los casos. De ellos 2 correspondían con CEP, 8 con CBP y 6 a HAI y SLP.

	No retrasplante	Sí retrasplante	Total
CEP	10 (84 %)	2 (16 %)	12
CBP	31 (80 %)	8 (20 %)	39
HAI y SLP	11 (65 %)	6 (35 %)	17
Total	52 (76 %)	16 (24 %)	68

Tabla 14. Tabla de contingencia necesidad de retrasplante vs tipo de enfermedad autoinmune hepática.

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CEP: colangitis esclerosante primaria; CBP: colangitis biliar primaria.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la asociación de necesidad de retrasplante en función de la patología hepática, con un test exacto de Fisher = 0,57.

Además, se realizó una regresión logística para estimar el riesgo de retrasplante en función del tipo de hepatopatía. Se toma como variable de referencia la CEP. Se observa que:

- CBP vs CEP: OR 1,29 (IC 95 % 0,23 - 7,1) sin ser este resultado estadísticamente significativo ($p = 0,77$)
- HAI y SLP: OR 2,72 (IC 95 % 0,44 - 16,7) resultado no significativo ($p = 0,27$).

Lo que se concluye es que ninguna patología tiene un riesgo aumentado de retrasplante de forma estadísticamente significativa.

	OR	IC 95 %	p
CBP	1,29	0,23 - 7,1	0,77
HAI Y SLP	2,72	0,44 - 16,7	0,27

Tabla 15. Asociación del riesgo de retrasplante según el tipo de hepatopatía mediante regresión logística tomando CEP como variable de referencia.

HAI: hepatitis autoinmune. SLP: síndrome de solapamiento; CBP: colangitis biliar primaria.

4.3.3. Rechazo crónico.

Del total de 68 pacientes trasplantados por hepatopatías autoinmunes, solo 8 (12 %) presentaron rechazo crónico.

- Rechazo crónico y EII.

Los 8 pacientes que presentaron rechazo crónico, ninguno de ellos había sido diagnosticado de EII en ningún momento de la evolución (ni previo ni posterior al trasplante).

	No rechazo crónico	Sí rechazo crónico	Total
No EII	48 (85 %)	8 (15 %)	56
Sí EII	12 (100 %)	0	12
Total	60 (88 %)	8 (12 %)	68

Tabla 16. Tabla de contingencia rechazo crónico vs EII.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

Se realizó el test exacto de Fisher que no demostró asociación entre la presencia o no de EII para la aparición de rechazo crónico (test exacto de Fisher 0,33).

- Rechazo crónico y colectomía.

De los 8 pacientes que presentaron rechazo crónico, dado que ninguno había sido diagnosticado de EII, ninguno había precisado tampoco colectomía o algún tipo de cirugía resectiva.

	No rechazo crónico	Sí rechazo crónico	Total
No colectomía	56 (87 %)	8 (13 %)	64
Sí colectomía	4 (100 %)	0	4
Total	60 (88 %)	8 (12 %)	68

Tabla 17. Tabla de contingencia rechazo crónico vs colectomía/cirugía resectiva.

No se demostró una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de rechazo crónico y la necesidad previa o posterior de cirugía de la EII (test exacto de Fisher = 1).

- Rechazo crónico y conectivopatía.

De los 8 pacientes que presentaron rechazo crónico, ninguno fue diagnosticado en ningún momento del seguimiento de algún tipo de patología del tejido conectivo.

	No rechazo crónico	Sí rechazo crónico	Total
No conectivopatía	53 (86 %)	8 (14 %)	61
Sí conectivopatía	7 (100 %)	0	7
Total	60 (88 %)	8 (12 %)	66

Tabla 18. Tabla de contingencia rechazo crónico vs conectivopatía.

No se demostró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de conectivopatía y la aparición de rechazo crónico (test exacto de Fisher = 1)

- Rechazo crónico y discordancia entre donante y receptor.

- Género: Se realizó una regresión logística que no demostró asociación estadísticamente significativa ($p = 0,45$) entre la presencia de rechazo crónico y la discordancia del género con una OR de 1,78 (IC 95 % 0,39 - 8,17).

- Serología de CMV: Se obtuvo una OR de 0,52 (IC 95 % 0,11 - 2,33) sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,4$)

- Rechazo crónico y MELD.

En la regresión logística realizada tampoco se encontró asociación entre el valor del MELD y la presencia de rechazo crónico con una OR de 1,28 (IC 95 % 0,96 - 1,71) con una $p = 0,086$.

- Rechazo crónico y edad del receptor.

Se obtuvo una OR de 0,96 (IC 95 % 0,91 - 1,01) con una $p = 0,19$ y por tanto no se puede admitir que la edad del receptor modifique la presencia de rechazo crónico.

- Rechazo crónico y edad del donante.

Tampoco se encontró asociación significativa ($p = 0,06$) entre la edad del donante y la aparición de rechazo crónico y se obtuvo una OR 0,96 (IC 95 % 0,91 - 1).

Trasplante hepático en las enfermedades hepáticas de origen autoinmune y estudio de sus manifestaciones
extrahepáticas.

Gema Vázquez Contreras

	OR	IC 95 %	p
Discordancia			
<i>Género</i>	1,78	0,39 - 8,17	0,45
<i>Serología CMV</i>	0,52	0,11 - 2,33	0,4
MELD	1,28	0,96 - 1,71	0,08
Edad receptor	0,96	0,91 - 1,01	0,19
Edad donante	0,96	0,91 - 1	0,06

Tabla 19. Asociación de diversos factores con la aparición de rechazo crónico mediante análisis de regresión logística.

CMV: citomegalovirus

5. DISCUSIÓN.

El número de pacientes de nuestro estudio, es relativamente pequeño si lo comparamos con estudios sobre otras enfermedades más prevalentes, pero comparado con estudios similares al nuestro, es un número aceptable de pacientes.(11,16,41).

5.1. Análisis descriptivo.

5.1.1. Distribución de la patología hepática.

Las enfermedades autoinmunes hepáticas son una causa infrecuente de indicación de trasplante hepático. Del total de los 814 pacientes trasplantados en nuestro centro, solo en un 8 % la causa fue por enfermedades autoinmunes. En los datos recogidos en el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) (35) encontramos que, del total de 25.951 trasplantes hepáticos realizados desde 1984 hasta 2018, 1.613 (6,2 %) fueron por enfermedad hepática de origen inmune. Según el registro europeo de trasplante hepático (ELTR) (13,34), desde enero de 1998 hasta junio de 2017, se realizaron un total de 132.888 trasplantes hepáticos, 11.403 (8,5 %) fueron debidos a hepatopatías de causa inmune. Disgregados por patologías, encontramos que 822 (822 sobre 25.951 3,16 %) correspondían a CBP según el RETH y 3.733 según ELTR (3.733 sobre 132.888, 2,8%), 417 (1,60%) a HAI-SLP según el RETH, 2.515 según ELTR (1,89%) y 374 (1,44%) a CEP según el RETH, 5.155 según ELTR (3,87%). Estos resultados son parecidos a los obtenidos en nuestro estudio, donde encontramos una mayor proporción de pacientes con CBP que supone más de la mitad de los casos de nuestra muestra, con un 4,79 % sobre el total de trasplantes (39 sobre 814), seguido por la suma de HAI y SLP que constituye un 2 % sobre el total, y, por último, la menos frecuente, la CEP que representa un 1,47 % sobre el total de trasplantes.

Con el paso de los años, el número de trasplantes hepáticos por hepatopatías autoinmunes ha ido disminuyendo de forma progresiva, lo vemos tanto en nuestra cohorte como en los datos de los registros de trasplante hepático en España (35).

5.1.2. Características epidemiológicas.

En esta cohorte, la HAI y el SLP tuvieron mayor prevalencia en el género femenino con un 82 % de los casos, concordando estos datos con lo que aparece en la literatura y las guías de práctica clínica (3,7).

En cuanto a los pacientes trasplantados por CEP, la mitad fueron hombres, difiriendo algo con lo que encontramos en diferentes estudios publicados, donde se describe una predilección de esta patología por el sexo masculino con un 65 - 70 % de los casos descritos en hombres (19,21,22).

La mayoría de pacientes con CBP eran mujeres (92,3 %), confirmando la elevada prevalencia en el género femenino, siendo cifras similares a las que encontramos en otros estudios y en guías clínicas internacionales (EASL, AASLD) (17,42).

5.1.3. Características bioquímicas. Distribución de los anticuerpos.

De los pacientes con HAI y SLP, el 77 % de los pacientes presentaron ANA positivos, correspondiendo en su mayoría a una HAI tipo 1. Los AML se presentaban en algo más de la mitad de los pacientes de nuestra muestra (53 %). Solo 3 pacientes (17 %) mostraban AMA positivo y únicamente 1 presentó anti- LKM. Según se describe en la literatura, y tal y como vemos en nuestro estudio, los anticuerpos que más frecuentemente aparecen son los ANA y los AML. Además, es conocido que hasta un 5 % de los pacientes puede presentar concomitantemente anticuerpos AMA positivos (1,3,8). Actualmente hay otros anticuerpos más específicos de la HAI como son los anti SLA/LP. Estos no aparecen en nuestro trabajo debido a que en los años en los que se realizaron los trasplantes, dichos anticuerpos no se analizaban en este centro. Actualmente se reservan para aquellos pacientes con alta sospecha clínica que presentan negatividad para el resto de anticuerpos (3).

La CEP no presenta un claro patrón de anticuerpos. Se consideran los p-ANCA como los más característicos de esta enfermedad, sin ser específicos de la misma. Pueden encontrarse entre un 26-94 % de los pacientes (19,22,43). También pueden aparecer ANA y AML en más de la mitad de los pacientes (20). En esta cohorte, los más frecuentemente encontrados en pacientes con CEP fueron los ANA (41 %) seguido por los AML (33 %). En cuanto a los anticuerpos p-ANCA, no se recogieron en la muestra ya que al inicio de nuestro estudio estos anticuerpos no se podían analizar.

En cuanto a los pacientes con CBP, existe una clara predominancia de los anticuerpos AMA, que estaban presentes en el 90 % de los casos. Los antiM2, los más frecuentemente hallados, son los anticuerpos más específicos de la CBP tal y como se describe en la literatura (17). Seguidos de los AMA, los ANA aparecieron en el 63 % de los pacientes. Existen unos ANA que son anticuerpos altamente específicos de la CBP

(anti-Sp100, anti-Gp210 y anti-Np-62), de ahí que se encuentren con tanta frecuencia en estos pacientes.

5.1.4. Manifestaciones autoinmunes extrahepáticas.

La patología extrahepática es relativamente frecuente en los pacientes con enfermedad hepática autoinmune. En nuestra cohorte, hasta un 40 % de los pacientes presentaba algún tipo de manifestación autoinmune extrahepática asociada. Según se describe en la literatura, aproximadamente entre el 30-40 % de los pacientes con patología hepática autoinmune puede presentar alguna manifestación extrahepática (5).

En cuanto al tipo de patología, sin duda la más frecuentemente fue la EII, presente en 12 de los 68 pacientes (16 % del total). Dentro de esta, encontramos más pacientes con CU (8 pacientes) que con EC (2 pacientes). En los dos casos restantes no se llegó a un diagnóstico etiológico claro, ya que la anatomía patológica no fue concluyente para ninguna de las dos entidades, aunque existía diagnóstico de EII, sin poder catalogarla como CU o EC.

La siguiente patología extrahepática en frecuencia fue el síndrome de Sjögren, presente en 4 pacientes, seguida de la patología tiroidea con 4 pacientes. Del resto de entidades descritas previamente en resultados, la prevalencia fue escasa.

Analizando los resultados en función de la patología autoinmune hepática, solo 6 (36 %) de los pacientes con HAI y SLP las presentaron, siendo la más frecuente la EII, con dos pacientes, en ambos casos CU. El resto de patologías solo se encontraron en un paciente cada una, siendo estas: síndrome de Sjögren, púrpura trombocitopénica idiopática, espondilitis anquilosante y colagenosis ANA positivo. Según los distintos estudios, la frecuencia de patología extrahepática en pacientes con HAI/SLP puede variar entre un 30 – 42 % (5). Otros autores han encontrado esta frecuencia oscilando entre un 20 % y un 49 % (6). Como vemos estos datos hablan de aproximadamente la misma frecuencia que se evidenció en esta cohorte. Parece que es la patología tiroidea la que más suele asociarse a los pacientes con HAI, suponiendo aproximadamente un 10 % de los casos (44,45). Le siguen la patología cutánea (alopecia, vitíligo o psoriasis), patología intestinal (celiaquía, EII), síndrome de Sjögren (7 %), AR (2 – 4 %) y las vasculitis (5,29,45). Además, estos pacientes suelen presentarse de manera más habitual sin síntomas, lo que puede explicar el infradiagnóstico de dichas patologías (45).

Dentro de la patología intestinal, la más frecuente es la celiaquía, aunque también puede asociarse la EII. Esto es más frecuente en pacientes con síndrome de solapamiento HAI/CEP. La asociación de HAI aislada junto con EII, es extremadamente infrecuente, y está sobre todo descrita en estudios de HAI en niños. Dentro de la EII, es la CU más frecuente (5).

Sin duda la patología hepática que con más frecuencia se asocia a manifestaciones extrahepáticas es la CEP. En nuestra cohorte, el 100 % de los pacientes presentaron alguna patología durante el seguimiento. Dentro de ellas sobresale la EII, presente en 10/12 pacientes (80 %) con CEP, siendo de nuevo la CU la más descrita. Los otros dos pacientes presentaron enfermedad tiroidea autoinmune y otro, artritis reumatoide.

Se ha descrito asociación hasta en un 70 % de los casos de CEP con EII, siendo la CU más frecuente que la EC y que la EII no clasificable (5,23). En un estudio reciente publicado por *Tej I. Metha et al* (18), en Europa se estima una concurrencia de CEP con EII del 50 %, siendo la CU la más frecuente con un 76 %, seguida por EC con un 17 % y un 8 % con EII inclasificable (18). Además, parece ser más frecuente en varones de edad media (46), tal y como observamos en nuestro estudio, donde, de los 6 pacientes con CEP y EII tipo CU, 4 de ellos fueron varones. En cuanto a la posible repercusión del trasplante hepático sobre el curso de la EII, no hay estudios concluyentes. En algunos estudios se aprecia que solo en un 30 % de los casos se produce un empeoramiento de la patología intestinal, hallándose como factores de riesgo las terapias inmunosupresoras basadas en tacrolimus, la EII activa y la suspensión de aminosalicilatos en el momento del trasplante (47,48). Otros autores concluyen que la EII puede llegar a desaparecer tras el trasplante, siendo el uso de ciclosporina y el peso del paciente antes del trasplante protectores frente a la EII (49). En cuanto al desarrollo de EII *de novo*, se estima un riesgo de entre un 14 – 30 % (23,48,50).

Con respecto a otras manifestaciones extrahepáticas hay poco descrito, siendo estas bastante infrecuentes. Encontramos aquí la patología tiroidea, la anemia hemolítica autoinmune o la diabetes mellitus (5,19).

La CBP es la que con menor frecuencia lleva asociada patología extrahepática. Solo un 23 % de esta cohorte tenía descrita alguna entidad autoinmune extrahepática. Dentro de ellas, la más frecuente fue el síndrome de Sjögren en un 10 % de los casos, seguida por la enfermedad tiroidea autoinmune con un 8 %. Los otros dos casos descritos fueron un síndrome de CREST y una fibrosis pulmonar.

Sin embargo, según la literatura, la asociación de CBP con otras patologías autoinmunes es bastante frecuente, situándose en torno a un 70 – 80 % de los pacientes con CBP (17,51,52). Según *Floreanni* (52), en un estudio realizado entre 1975 y 2012 donde se recogieron datos de 361 pacientes con CBP, 221 (61 %) presentaron algún tipo de manifestación extrahepática. Se describe más frecuentemente en mujeres y no parece afectar a la supervivencia. Parece que el síndrome de Sjögren es la patología más frecuente, encontrándose entre un 35 – 100 % según distintos estudios (5,17,51,52). En un estudio español, que incluía a 1.572 pacientes con esclerosis sistémica, se encontró que un 7,5 % tenía alteración del perfil hepático, siendo en su mayoría causada por la CBP (4,3 %) (5,53). El síndrome de Sjögren es la condición autoinmune más frecuente en estos pacientes, y quizás sea la más difícil de diagnosticar por cursar en ocasiones con síntomas inespecíficos que pueden pasar desapercibidos por los pacientes, además de que no provoca en ocasiones alteraciones analíticas marcadas. Dentro de las enfermedades reumatológicas, le sigue en frecuencia el síndrome de CREST que aparece en torno a un 6 - 15 % de los pacientes; menos común es la AR con un 1,8 – 5,6 % (5).

5.1.5. Variables descriptivas relativas al trasplante hepático.

5.1.5.1. Edad del receptor al trasplante y del donante.

Se trata, en general, de una población joven con edad media de 36 años. Entre los tres grupos de patologías, los pacientes más jóvenes fueron los que presentaban HAI y SLP, con una media de edad de 34 años. Nuestra muestra era menos longeva que los datos recogidos en el registro europeo de trasplante hepático (ELTR) donde la media fue de 41 años (13). Los pacientes con CEP de nuestra muestra presentaron una media de edad similar a los de HAI con 37 años, de nuevo una población más joven que la del registro europeo (ELTR), donde se obtuvo una media de 43 años (13). Por último, la población más envejecida al momento del trasplante fue claramente la que presentaba CBP, con una media de edad de 43,6 años, aunque de nuevo más joven que en los registros europeos donde se sitúa en 55 años (13).

En los últimos años se ha observado un aumento en la media de edad de los receptores tanto en los Estados Unidos como en Europa. Gracias a los avances en este campo de la medicina, los resultados han ido mejorando, con una menor presencia de efectos adversos, lo que ha permitido poder ofrecer esta alternativa a pacientes cada

vez más mayores. En Europa se ha registrado un incremento del 16 % de trasplantes en pacientes mayores de 65 años entre el año 2012 y 2016 (54).

En cuanto a la edad de los donantes, se trataba también de una población joven con una media de 40 años, si bien es cierto que la media de edad es baja, esto se debe a que la edad de los donantes en la primera etapa de la cohorte era claramente inferior. En los últimos años, la edad de los donantes ha ido incrementándose, algo similar a lo que sucede en el resto de países. Disgregado por patología hepática, de nuevo los más jóvenes correspondieron a hígados implantados a pacientes con HAI y SLP (29,7 años), seguido por CEP con 37,2 años y de nuevo la más longeva la de los implantes de los pacientes con CBP con una media de 39 años.

Los datos recogidos en el registro europeo (ELTR) señalan una población donante con mayor edad. La media de los donantes para pacientes con HAI fue de 43 años, para CEP de 45 años y para CBP de 48 años (13).

5.1.5.2. Género del receptor, donante y discordancia donante/receptor.

De los datos generales, el género de los donantes se repartió de manera casi equitativa, correspondiente algo más de la mitad (54,4 %) a hombres frente a un 45,6 % de mujeres. Lo mismo ocurre con la discordancia donante/receptor de género, en prácticamente la mitad fue concordante y en el resto discordante.

Los pacientes con HAI y SLP fueron trasplantados con órganos que en su mayoría procedían de hombres (77 %). Hubo discordancia de género hasta en un 59 % de los pacientes. Esto es lo esperable ya que como se expuso previamente, la HAI y SLP tiene una clara asociación con el sexo femenino. De los 12 donantes de CEP la mayoría fueron de hombres (58 %), y fue concordante en más de la mitad de los casos (58 %), esperable también ya que la CEP es más frecuente en hombres. Por último, los pacientes con CBP recibieron el hígado de donantes mujeres en su mayoría (56,4 %), fue concordante en un 54 % de los casos.

Estos datos son bastante parecidos a los del registro europeo donde encontramos (13) que en la HAI el 53,6 % fueron donantes masculinos y hubo discordancia de género en un 48 % de los casos; en la CEP el donante fue masculino en un 55 % de los trasplantes y hubo discordancia de género en un 42,2 % de los casos. Por último, en la CBP encontramos un mayor porcentaje de donantes mujeres con un 57 % y hubo discordancia de género en un 42 % de los casos.

En resumen, observamos que tanto en nuestra muestra como en el registro europeo el género de los donantes se reparte prácticamente de forma equitativa al igual que la concordancia en cuanto al género.

5.1.5.3. Tipo de injerto.

La mayor parte de las donaciones, tanto de forma general como disgregado por patología hepática, fueron donaciones en muerte encefálica. Solo 10 de los trasplantes fueron donantes en asistolia controlada.

En el registro europeo encontramos un porcentaje similar al nuestro dónde la donación en muerte encefálica es la más frecuente con un 89,4 % en HAI; 92,7 % en CEP y 91 % en CBP. La donación en asistolia controlada no alcanzó el 3 % en ninguna de las tres patologías. El trasplante en dominó ocurrió de manera anecdótica sin llegar al 1 % en ningún grupo (13). En el registro español de trasplante hepático (RETH), los datos son también similares. La mayor parte de los trasplantes, independientemente de la patología hepática, fueron en muerte encefálica con un 95,3 %, le sigue en frecuencia la donación en asistolia con tan solo un 2,5 %, la donación en vivo con 1,7 % y por último el trasplante en dominó con un 0,7 % (35).

5.1.5.4. Serología CMV y discordancia donante/receptor de la misma.

En general la serología del CMV fue negativa en el 56 % de los receptores y en un 60,3 % de los donantes. La discordancia fue mayoritariamente concordante, ocurriendo así en un 63 % de los trasplantes.

Disgregado por patologías, encontramos que en la HAI y SLP la mayoría de las serologías fueron negativas tanto en receptores (76 %) como en donantes (59 %) y fue concordante en un 60 % de los trasplantes. De los trasplantes en los pacientes con CEP el 58 % de los receptores no tenía anticuerpos frente a CMV. De los donantes encontramos un número mayor con serología positiva con un 58 %. Hubo concordancia en un 67 % de los casos. En el caso de los trasplantes por CBP, algo más de la mitad de los receptores (54 %) tenían una serología positiva frente a CMV y solo un 32 % de los donantes. Hubo concordancia en la mayor parte de los trasplantes (64 %).

La importancia de la serología del CMV radica en que se ha relacionado la seropositividad frente al mismo, tanto del receptor como del donante, con un deterioro funcional del injerto y un mayor riesgo de morbilidad (55). Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad son aquellos receptores seronegativos con un órgano implantado cuyo donante es seropositivo (56), riesgo intermedio cuando

ambos son positivos o cuando el donante es negativo y el receptor positivo, y los que menor riesgo tienen cuando ambos son negativos (57).

La infección por CMV es frecuente en la población, con unos rangos de seroprevalencia de en torno al 40 % y el 100 % según los distintos estudios (58).

En cuanto a la discordancia, según un estudio realizado por *Singh et al* (55), de los más de 30.000 pacientes incluidos, hubo concordancia hasta en el 55,1 % de los casos (40,1 % ambos positivos y 15 % ambos negativos) y discordancia en el 44,9 % (22,8 % donante positivo y receptor negativo; 22,1 % donante negativo y receptor positivo). Los resultados son similares a nuestro estudio, es más frecuente la concordancia que la discordancia en cuanto a la serología del CMV.

5.1.6. Variables relativas a evolución y pronóstico.

5.1.6.1. Recidiva de la enfermedad hepática autoinmune.

La recidiva fue un evento relativamente frecuente en nuestra muestra con un 28 % de nuestros pacientes. El tiempo medio hasta la aparición de la misma fue de aproximadamente 3 meses (98 días).

Divido por patologías, los tres grupos presentaron unos porcentajes de recidiva muy similares. El que más recidivó fue el grupo de la HAI y SLP con un 30 % de los casos, que además tuvo el tiempo más corto hasta la aparición de la misma con una media de 44 días. Le sigue la CBP con un 28 %, siendo esta la que presenta la recidiva de forma más tardía con una media de 131 días. Por último, el grupo de CEP con un 26 % con un tiempo medio de 65 días.

Según la literatura, los porcentajes de recidiva de dichas patologías son bastante parecidos a los obtenidos en nuestro estudio. Según un reciente metaanálisis, los porcentajes de recidiva se sitúan en torno a 18 % para CBP, 11 % en CEP y 22 % en HAI (14).

En cuanto a la HAI, los estudios acerca de la recurrencia de la enfermedad hepática autoinmune estiman un porcentaje de entre un 17 – 28 % (14,59,60). Difieren mucho los porcentajes en función de cómo se ha diagnosticado la recidiva. Entre un 7 – 42 % en aquellos estudios en los que se realizaban biopsias según protocolo, 24 – 33 % en aquellos en los que se realizaban biopsias solo cuando estaban clínicamente indicadas (16). Los porcentajes de recidiva aumentan en aquellos estudios en los que el tiempo

de seguimiento es mayor (15). El porcentaje de recidiva es muy similar a nuestra serie, sin embargo el tiempo hasta la aparición es claramente mayor, con un tiempo hasta la aparición de la misma de entre 3 y 5 años (41). De los estudios publicados el que más se aproxima a nuestros datos es el realizado por *Reich et al* (61) donde se recogieron datos de 24 pacientes con HAI en los cuales recidivó la enfermedad en 6 de ellos (35 %) con un tiempo medio de 1,3 años. En España se realizó un estudio multicéntrico entre 1988 y 1996 con 27 pacientes. Presentaron recidiva un 33 % con un tiempo medio hasta la recidiva de 2,6 años (62).

En la CBP se describen tasas de recidiva muy diferentes en los distintos estudios, situándose entre 17 – 42 % (14,31,63). De nuevo el tiempo medio de aparición de la recidiva difiere mucho de nuestros resultados. Varían entre una media de entre 3 y 6 años según los distintos estudios (64–67). Probablemente estas diferencias sean debidas a la forma de diagnosticar la recidiva (criterios analíticos vs criterios histológicos). Según *Aguilar et al* (68), la incidencia de recidiva de CBP tras el trasplante se sitúa 21-37 % a los 10 años, y en torno al 45 % a los 15 años. En este caso el tiempo medio hasta la recidiva fue de 3,5-5 años. En el estudio publicado por *Montano et al*, donde se incluyeron 785 trasplantados por CBP entre febrero de 1983 y junio de 2016, se diagnosticó recidiva de la enfermedad en el 31 % de los pacientes, un tiempo medio hasta la recidiva de 4,4 años, con una probabilidad de recidiva de 22 % a los 5 años, 36 % a los 10 años y 50 % a los 15 años (31). De los estudios publicados, el que presenta un tiempo hasta la recidiva más parecido al nuestro es el realizado por *Hytiroglou et al.*, donde se incluyeron 44 pacientes con CBP entre 1988 y 1998 de los cuales recidivó la enfermedad en un 16 % con un tiempo hasta la recidiva de 2,8 años (69).

En los pacientes con CEP están descritas recurrencias de entre 8 – 27 % (14,16,59,60). Según el metaanálisis publicado por *Steenstraten et al*, donde se incluyeron 14 estudios, con un total de 2.159 pacientes, se encontró una recurrencia de la enfermedad del 17,7 % (70). De nuevo el tiempo hasta la recidiva es mucho mayor de lo que hemos encontrado en nuestro estudio con un tiempo de entre 1 y 5 años (15). El estudio que más se acerca a nuestro tiempo medio de recidiva es el realizado por *Graziadei et al* (71), donde se evaluaron 120 pacientes con CEP entre 1985 y 1996. Aquí recidivó la enfermedad en un 20 % de los pacientes con un tiempo medio hasta la recidiva de 0,7 años (210 días).

5.1.6.2. Rechazo del injerto.

Prácticamente la mitad de los pacientes (49 %) presentaron rechazo agudo. Hasta 7 pacientes (21 % de los rechazos agudos) fueron resistentes a corticoides. Los que más presentaron rechazo agudo fueron los pacientes con CEP (58,3 %) seguido por la CBP (49 %) y por último el grupo de HAI y SLP (47 %) sin haber diferencias estadísticamente significativas.

Los estudios que encontramos hablan de una mayor frecuencia de rechazo agudo en pacientes trasplantados por hepatopatías autoinmunes, que llega hasta el 81 %, que en aquellos que se trasplantan por otras causas. Sitúan unos porcentajes de rechazo agudo bastante más altos de lo que encontramos en nuestra muestra. En diferentes estudios encontramos porcentajes de entre un 30 - 73,3 % para los pacientes con CEP, entre un 21,7 - 83,3 % para los pacientes con CBP y un 35,5 - 79 % para los pacientes con HAI (72,73).

El rechazo crónico fue menos frecuente que el agudo, presentándose en un 12 % de nuestra muestra.

Por patologías, los que más presentaron rechazo crónico fueron los pacientes con CBP (16 %) seguido por los pacientes con HAI y SLP (12,5 %). De los pacientes con CEP ninguno presentó rechazo crónico. Los estudios también recogen cifras de rechazo crónico menores que de rechazo agudo y de nuevo parece más frecuente la presencia de rechazo crónico en los pacientes con hepatopatías de origen autoinmune frente a los trasplantados por otras patologías (72,73). En la literatura encontramos unas cifras de un 6,7 % en los pacientes con CBP, un 15,2 % para los pacientes con HAI y un 8 % para los pacientes con CEP.

5.1.6.3. Inmunosupresión recibida.

De los fármacos inmunosupresores usados en estos pacientes, no se recogieron los datos en relación con la terapia esteroidea puesto que esta se utilizaba en la primera época del trasplante (1986-1999) en todos los pacientes hasta el primer año, a dosis de 20 miligramos día. En los pacientes con HAI cuando tenían recidiva se reintroducían y se mantenían indefinidamente. En CBP y en CEP los esteroides se suspendían entre el sexto y décimo segundo mes postrasplante. A partir de 2005, se empezaron a usar protocolos sin esteroides, y solo se administraban de manera indefinida en la HAI.

De todos los pacientes del estudio las terapias inmunosupresoras más utilizadas fueron la ciclosporina en un 54,4 % de los pacientes y la azatioprina, recibida por un

48,5 % de los pacientes. Menos usados fueron el tacrolimus, con un 30 %, everolimus con un 32,3 % y el micofenolato de mofetilo con un 39,7 % de los pacientes. Estos datos son terapias recibidas en algún momento del estudio, que en muchos de los pacientes han sido combinadas, aunque dichas combinaciones no han sido estudiadas. La triple inmunosupresión fue requerida en la mitad de los pacientes de nuestro estudio. Al tratarse nuestro estudio de un estudio de cohortes, con tantos años de seguimiento, estos resultados pueden estar algo falseados, puesto que, con el paso de los años y el rápido avance de la medicina, los tratamientos que se utilizaban hace 20 años difieren mucho de las terapias más actuales.

La azatioprina fue el inmunosupresor más usado en todos los grupos de pacientes siendo un 71 % en HAI y SLP, 67 % en CEP y 59 % en CBP. La ciclosporina fue el segundo más usado sobre todo en los pacientes con HAI y SLP y en pacientes con CBP con un 60 % y 56 % respectivamente. Algo menos usado en los pacientes trasplantados por CEP donde solo lo recibieron un 40 %. El tacrolimus fue el siguiente en frecuencia, sobre todo en HAI y SLP con un 60 % y en CEP con un 41 %. El micofenolato de mofetilo fue principalmente utilizado en los pacientes con CEP y CBP con aproximadamente un 40 % de los pacientes en ambos casos. El everolimus lo recibieron en su mayoría los pacientes con CBP con un 49 % de los casos, siendo anecdótico su uso en las otras patologías hepáticas.

Según estos datos, los pacientes con HAI y SLP son los que precisan un mayor número de fármacos inmunosupresores para controlar tanto el rechazo agudo como el rechazo crónico.

En las guías de práctica clínica, los inhibidores de la calcineurina, tacrolimus y ciclosporina, son los fármacos básicos en la inmunosupresión tras el trasplante hepático, usándose la azatioprina y el micofenolato como coadyuvantes (36). En el estudio publicado por *Melina Heinemann et al* (13), donde se recogen los datos de supervivencia tanto del paciente como del injerto en pacientes trasplantados por hepatopatías autoinmunes, se recogen también los regímenes usados como inducción de la inmunosupresión y se evalúan como posibles factores que pueden afectar a la supervivencia. La azatioprina fue poco usada en general, un 9,4 % en HAI, 18,8 % en CBP y 12,9 % en CEP, porcentajes mucho más pequeños que los que encontramos en nuestro estudio. La ciclosporina también fue poco usada, encontrando un 11,8 % en HAI, 15,3 % en CBP y 11,4 % en CEP. Claramente en este estudio el fármaco inmunosupresor más usado fue el tacrolimus con un 62,7 % en HAI, 58,6 % en CBP y

64,4 % en CEP. El siguiente en frecuencia fue el micofenolato de mofetilo con un 42,3 % en HAI, 31,5 % en CBP y 40 % en CEP (13). En cuanto a su impacto en la supervivencia, parece que los pacientes que solo recibían ciclosporina tenían una peor supervivencia que aquellos que recibían tacrolimus (13).

Valoraremos estos datos en nuestro estudio más adelante cuando hablemos de la supervivencia.

5.2. Análisis de supervivencia general y factores asociados.

Prácticamente la mitad de nuestros pacientes, un 51,5 %, seguían vivos al finalizar el tiempo de seguimiento. Las tasas de supervivencia a los 5, 10 y 15 años son bastante esperanzadoras ya que se sitúan en torno al 75 %, 68 % y 57 % respectivamente. Las causas de muerte más frecuentes fueron la patología infecciosa y las complicaciones relacionadas con la cirugía con un 45 % y un 21 % respectivamente.

De los pacientes con HAI y SLP fallecieron el 41 % describiéndose una supervivencia a los 5, 10 y 15 años del 76 %, 64 % y 56 % respectivamente. En este grupo la causa más frecuente de muerte sin duda fueron las complicaciones relacionadas con la cirugía, correspondiendo a un 41 % de los pacientes fallecidos.

En el estudio publicado por *Heinemann et al* (13) donde se recoge la supervivencia de los pacientes trasplantados por hepatitis autoinmune desde 1998 a 2017, se describen unas supervivencias muy similares a las encontradas en nuestro estudio con tasas a los 5, 10 y 15 años del 79,4 % (IC 95 % 77,5 %- 81,2 %), 70,8 % (IC 95 % 68,4 %- 73,2 %) y 60,3 % (IC 95 % 56,9 %- 63,9 %) respectivamente. Otros estudios hablan de tasas cercanas al 75 % a los 5 y 10 años (12). Si comparamos con el mismo estudio realizado en 2010 por *Schramm et al*, donde se evidencian supervivencias en torno al 73 % a los 5 años, objetivamos un aumento de las tasas de supervivencia (74). Esto probablemente sea debido a un mejor conocimiento y manejo de los pacientes trasplantados, sobre todo un mejor manejo de la inmunosupresión. En contrapartida, parece que los regímenes estrictos de inmunosupresión están provocando un aumento de las infecciones en los pacientes trasplantados, sobre todo las fúngicas, que están pasando a ser una de las principales causas de morbimortalidad de estos pacientes (75).

En cuanto a los pacientes con CEP al final del seguimiento habían fallecido un 33 % con una supervivencia del 83 % a los 5 y 10 años y del 59 % a los 15 años. De las

causas de muerte, la más frecuente fue la patología infecciosa. Las tasas de supervivencia descritas en la literatura son también muy parecidas, con una supervivencia del 87,5 % a los 5 años y 69,8 % a los 10 años (12,71,76). Por ejemplo, en la revisión publicada por *Kashyap et al*, un estudio retrospectivo que incluyó a 58 pacientes, se encuentran supervivencias de 89,6 %, 87,1 % y 79,7 % al año, a los 3 y a los 5 años respectivamente (77). En un estudio algo más antiguo publicado por *Graziadei et al* (76), donde se estudió la evolución de 150 pacientes trasplantados por CEP, ya se encontraban supervivencias excelentes con un 93,7 % al año, 86,4 % a los 5 años, y casi un 70 % a los 10 años .

Por último, los pacientes con CBP son los que tenían una tasa de supervivencia menor en nuestro estudio. Al final del seguimiento habían fallecido más de la mitad de los pacientes, un 59 %. Las tasas de supervivencia a los 5, 10 y 15 años fueron del 72 %, 66 % y 47 % respectivamente. De nuevo la causa más frecuente de muerte en estos pacientes fue la patología infecciosa. La supervivencia descrita en la literatura es algo mayor que la que hemos encontrado en nuestro estudio, con unas tasas a los 5, 10 y 15 años del 89 %, 83 % y 75 % respectivamente (12).

Al contrario de los que ocurre en nuestro estudio, donde son los pacientes con CBP los que tienen un riesgo de muerte aumentado, *Heinemann et al* (13) plantean que el riesgo de muerte es mayor en pacientes trasplantados por HAI comparado con pacientes con CBP (HR 1,48; IC 95 %, 1,40-1,57; P < 0,001) y comparado con pacientes trasplantados por CEP (HR 1,19; IC 95 %, 1,12-1,25; P = 0,002). Comparando la supervivencia de las tres patologías hepáticas autoinmunes más frecuentes, claramente son los pacientes con CBP los que presentan una mayor tasa de supervivencia frente años pacientes con HAI y CEP en su estudio (78).

Las causas de muerte descritas son similares a las nuestras, encontrando las infecciones como primera causa de mortalidad en un 29 % de los casos (13), aunque en este caso le siguen las neoplasias y el rechazo del injerto. Según *Heinemann et al* (13) los pacientes con HAI tienen un riesgo aumentado de sufrir infecciones intercurrentes y esta puede ser la razón por la que la supervivencia en estos pacientes es algo menor al compararla con los pacientes con CBP y CEP.

Los resultados de supervivencia dependen mucho de la época (décadas) en que se trasplantaron los pacientes. En nuestra serie, 47 de los 68 pacientes se trasplantaron entre 1986 y 2000, cuando los resultados del trasplante eran peores, en todos los registros, que los resultados obtenidos en los últimos 5-10 años. En nuestra serie

también la supervivencia de los pacientes trasplantados por HAI, CEP y CBP en los últimos periodos analizados ha mejorado. Lo más probable es que estas diferencias observadas se deban tanto a la mejoría de la técnica quirúrgica como a la mejor terapia inmunosupresora posterior.

A continuación, se valorarán los posibles factores que pueden afectar a la supervivencia e intentaremos explicar por qué en nuestro estudio los pacientes con CBP tienen un riesgo de muerte aumentado al contrario de lo que se describe en la literatura, a pesar de que estas diferencias encontradas no son estadísticamente significativas.

De todos los factores estudiados, no hemos encontrado la causa de una menor supervivencia de nuestra cohorte de pacientes con CBP. Uno de los motivos por los que podríamos encontrar esta diferencia, es que la CBP en los primeros años era la patología hepática autoinmune con mayor número de trasplantes hepáticos y la mortalidad de estos pacientes se produce sobre todo en el primer periodo.

Analizamos una posible asociación de la supervivencia con la presencia o ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal. En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los pacientes que presentaban EII frente a los que no. Este punto es especialmente importante en los pacientes con CEP puesto que es en estos en los que se asocia con mayor frecuencia la EII. Se analizó de forma específica la supervivencia en función del momento de aparición de la EII, antes o después del trasplante, sin encontrar tampoco diferencias significativas.

En cuanto a la realización de colectomía, sí que se encontraron diferencias significativas encontrando una mayor supervivencia en aquellos a los que se les había realizado la colectomía respecto a aquellos que aún conservaban el colon. En algunos estudios se recoge la asociación entre la presencia de EII con recurrencias de la enfermedad y se habla de la colectomía como un factor protector frente a ella (12). Según *Cardile et al* (79) en un estudio retrospectivo de pacientes con CEP y EII se evidenció una disminución del riesgo de necesitar un trasplante hepático y de fallecer en aquellos pacientes que habían precisado previamente al diagnóstico de CEP una colectomía. A los 10 años la incidencia de trasplante hepático fue del 33 % en pacientes sin colectomía y del 25 % en pacientes con colectomía ($p=0,01$).

Según *Graziadei et al* (76), la supervivencia del paciente, y también del injerto, parece que es ligeramente menor en aquellos pacientes que presentan una EII asociada, sin tener en cuenta el momento de su aparición. Parece que aquellos con CU

y EII clasificable presentan un peor pronóstico si lo comparamos con los que presentan EC (80). Según *Trivedi et al* (81), los pacientes con CEP y EII tienen un mayor riesgo de CCR, tumores hepatobiliares y mortalidad que aquellos con EII sin CEP. Otros estudios refieren que la presencia de EII previa al trasplante no afecta a la supervivencia general, pero sí que puede modificar el pronóstico y la evolución por presentar mayores tasas de infección por CMV (82). No hemos encontrado ningún artículo que hable específicamente acerca de la supervivencia de los pacientes con CEP ya trasplantados en función de la necesidad o no de colectomía, pero tanto los resultados de nuestro estudio como los de los estudios que hablan de la colectomía como factor protector en la supervivencia en los pacientes con CEP no trasplantados y EII, indican que nuestros hallazgos podrían ser ciertos y por lo tanto son necesarios más estudios para establecer la colectomía como factor protector de forma más certera.

Otros posibles factores que quisimos revisar por si podían ponerse en relación con el pronóstico de supervivencia fueron: la presencia de conectivopatía, la edad al trasplante (tomando como punto de corte 50 años), la discordancia de género y de la serología de CMV y por último la necesidad o no de triple inmunosupresión en algún momento de la evolución.

Parece que los pacientes con una edad al trasplante mayor de 50 años, el género concordante donante/receptor, y la ausencia de triple inmunosupresión tienen una supervivencia menor. Ninguna asociación ha sido estadísticamente significativa. Posiblemente el bajo tamaño muestral sea la razón por la que no hallamos dichas diferencias.

Revisando la literatura, en estudios con un mayor tamaño muestral, se han descrito como factores asociados a una mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa, los receptores mayores de 47 años, edad del donante mayor de 53 años, los receptores de trasplante de donantes vivos y la inducción de la inmunosupresión con ciclosporina. Otros factores que no hemos incluido en nuestro estudio como el tiempo de isquemia mayor de 9 horas o el trasplante sincrónico de otro órgano también se asociaron con un peor pronóstico (13).

5.3. Análisis de supervivencia del paciente libre de recidiva y factores asociados.

Parece que la recidiva de la enfermedad hepática sobre el hígado trasplantado es un hecho bastante frecuente independientemente de la causa del trasplante (60). En un estudio realizado por *Sebagh et al* (83) donde se analizaron las piezas hepáticas tras 20 años del trasplante, se encontraron anomalías hasta en un 90 %. Estudios similares al nuestro, como *Sanjaya et al* (73), presentan un porcentaje de recurrencia del total de enfermedades autoinmunes hepáticas del 17,5 %.

La aparición de recidiva en esta cohorte de pacientes fue relativamente frecuente, describiéndose una supervivencia libre de recidiva a los 5, 10 y 15 años del 63 %, 54 % y 36 % respectivamente. Esto indica que al final del tiempo de seguimiento, en dos tercios de nuestros pacientes había aparecido recidiva de la enfermedad autoinmune hepática.

Si analizamos en función de la patología hepática de base vemos que los pacientes con CEP son los que presentan menores tasas de recidiva (supervivencia libre de recidiva a los 5 y 10 años del 75 % y del 51 % a los 15 años) y los que más los pacientes con HAI y SLP (supervivencia libre de recidiva del 52 %, 40 % y 33 % a los 5, 10 y 15 años). En medio encontramos a los pacientes con CBP con supervivencias libre de recidiva del 64 %, 53 % a los 5 y 10 años, algo mejores que los pacientes con HAI y SLP, pero que a los 15 años se igualan con una supervivencia libre de recidiva del 33 %.

Para estudiar de forma más precisa la incidencia de recidiva realizamos un análisis por riesgos competitivos tomando la muerte como tal. Con esto, los resultados hallados de forma global son de un riesgo del 16 %, 21 % y del 36 % a los 6, 9 y 15 años del trasplante.

De nuevo disgregado por patología hepática, la que presenta un mayor riesgo de recidiva es la HAI y SLP con un 22 % a los 3 años, y que llega al 41 % a los 15 años. También es la CEP la que presenta un menor riesgo de recidiva con tan solo un 8 % a los 3 años y un máximo de 29 % a los 15 años del trasplante. Los pacientes con CBP en los primeros 3 años presentan un menor riesgo, un 6 % a los 3 años, que asciende hasta el 37 % a los 15 años.

Según los datos que encontramos en diferentes estudios, los rangos de recidiva varían en función de la patología hepática, pero son bastante similares entre sí. El rango de recidiva de los pacientes con CEP varía entre el 17 % y el 40 %, en HAI entre el 17

% y el 28 % y en CBP entre el 15 % y el 35 % (60). Una revisión de *Visseren et al* (84), demostró una recidiva de CEP del 17 % a los 5 años, con un impacto negativo sobre la supervivencia del órgano y del paciente. Estos datos son concordantes con nuestra muestra donde son los pacientes con CEP los que mayores tasas de recidiva presentan y los pacientes con HAI los que menos. Intentamos encontrar posibles asociaciones con la aparición de recidiva durante el seguimiento. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,02$) con la edad del receptor al momento del trasplante, encontrando un menor riesgo cuanto mayor es la edad al trasplante. Esto puede estar justificado por la decadencia del sistema inmune con el paso de los años lo que provoca una menor expresión en general de casi todas las patologías de base autoinflamatoria.

En cuanto a la supervivencia libre de recidiva por periodos, se observa una menor tasa de recidiva a medida que avanzan los años, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos. Probablemente esto se deba a la implantación con el paso del tiempo de terapias inmunosupresoras más efectivas que las usadas en los primeros años.

De forma específica en cada una de las patologías autoinmunes hepáticas se intentó el análisis de posibles factores asociados a recidiva. Así, de los pacientes con HAI y SLP se estudió la posible asociación de recidiva con la discordancia donante/receptor de género, donde hallamos que el 100 % de los pacientes que habían recidivado presentaban concordancia; y con la discordancia donante/receptor de la serología de CMV donde encontramos una mayor aparición de recidiva en los pacientes con discordancia. La razón por la que la discordancia puede estar en relación con el riesgo de recidiva o de rechazo tanto agudo como crónico, es por una posible mayor activación del sistema inmune cuando existe discordancia (tanto del género como de la serología de CMV como del HLA).

De los factores de riesgo descritos, parece que los pacientes con una mayor actividad inflamatoria al momento del trasplante, diagnosticada por biopsia del explante, tienen un mayor riesgo de recidiva. Además, se habla de mayores tasas de recidiva en los pacientes trasplantados por hepatitis autoinmune crónica frente a los que necesitan un trasplante por una hepatitis autoinmune fulminante. Esto parece deberse a una resistencia a la inmunosupresión (16).

De los escasos pacientes con CEP que presentaron recidiva de nuestra cohorte, se intentó analizar la asociación de recidiva con la necesidad de colectomía previa al

trasplante, pero ninguno de los tres pacientes que recidivaron sufrieron una colectomía. Del total de los pacientes con CEP solo dos habían sido intervenidos de colectomía previa al trasplante y ninguno de los dos había recidivado, lo que concuerda con los estudios que hablan de la colectomía pre-trasplante como un factor protector para la recidiva de la enfermedad hepática autoinmune. Este dato es algo confuso ya que según *Chen et al* (14), un metaanálisis de 13 estudios donde se estudiaron diversos factores de riesgo para la recidiva autoinmune, la colectomía previa al trasplante hepático sería un factor de riesgo, aunque otros estudios como *Lindström et al* (85) o *Kogiso et al* (86) lo describen al igual que nosotros como un factor protector. Otra revisión reciente también describe la colectomía realizada antes o en el momento del trasplante como un factor protector frente a la recidiva de la enfermedad (87). En cuanto a la relación entre la inflamación intestinal con la recidiva, de nuevo hay controversia. Hay estudios que hablan de un aumento en la recidiva de la enfermedad en aquellos pacientes que presentan una mayor inflamación intestinal, que aquellos que tienen la EII controlada (16), por lo que sería importante valorar la colectomía de forma más precoz en los pacientes con solapamiento CEP-EII, puesto que parece aportar un beneficio frente a la recidiva autoinmune. Sin embargo, hay otros estudios que no encuentran dicha asociación, como el realizado por *Dekkers et al* (88), que solo encuentra un aumento de la recidiva en relación con la serología positiva de CMV y una edad menor al momento del trasplante.

De las características basales pre-trasplante, se habla de un riesgo aumentado de recidiva en aquellos pacientes con un MELD al trasplante mayor o una edad menor al trasplante, que suelen indicar una mayor actividad inflamatoria de la enfermedad siendo esta la posible causa del mayor riesgo de recidiva (14,16). Otros factores de riesgo asociados a la recidiva de los pacientes con CEP, no estudiados en nuestro proyecto, son la presencia de colangiocarcinoma o episodios múltiples de rechazo agudo, los cuales inducen una lesión del epitelio biliar que conduce a un aumento de epítomos autoinmunes (14). En cuanto a la terapia inmunosupresora, se ha reconocido un mayor riesgo de recidiva a los pacientes con CEP tratados con micofenolato de mofetilo ya que parece aumentar la actividad inflamatoria, sin ocurrir esto en los pacientes con CBP y HAI (14).

Por último, en los pacientes con CBP, se intentó encontrar asociación con la edad al trasplante, fue mayor en los pacientes que no presentaron recidiva (media de 53 años) que en los que sí la presentaron (47 años). Este hecho puede explicarse por la senectud del sistema inmune que ya explicamos previamente. De los datos que

hemos encontrado en otros estudios (14,31,59,63), no parece haber unanimidad en cuanto a factores de riesgo, puesto que hay muchos resultados contradictorios. Los más mencionados como factores de riesgo son: la edad tanto del donante como del receptor, el género masculino del receptor, ciclos cortos de corticoides y el número de episodios de rechazo agudo (16). En cuanto a los regímenes de inmunosupresión, son importantes para evitar tanto el rechazo agudo como crónico, así como la recidiva de la enfermedad. En el caso de la CBP hay varios estudios que proponen el uso de tacrolimus como un factor de riesgo para la aparición de una recidiva más temprana y de mayor intensidad que aquellos que habían sido tratados con ciclosporina. *Liermann et al* (67) evidenciaron una recurrencia de casi un 30 % en pacientes que recibieron tacrolimus frente a un 14 % en los pacientes que recibieron ciclosporina. Es posible que esto esté asociado al uso de terapias inmunosupresoras menos potentes y a ciclos y dosis de corticoides más bajos que se empezaron a realizar con la aparición progresiva de inmunosupresores más potentes *per se*, ya que se usaban estos en monoterapia (al inicio de la era del trasplante hepático el único inmunosupresor inhibidor de la calcineurina disponible era la ciclosporina).

Posiblemente a lo largo de los años, al aumentar la supervivencia de los pacientes trasplantados, se vayan encontrando mayores tasas de recidiva de la enfermedad autoinmune que se convertirá en una importante causa de morbimortalidad en estos pacientes. Es por ello por lo que se deberían realizar estudios dirigidos a encontrar estos factores, y así poder llevar a cabo un mejor tratamiento de los mismos.

5.4 Estudios de asociación de diversos factores para la aparición de eventos.

5.4.1. Rechazo crónico.

El rechazo crónico fue un evento relativamente frecuente, encontrándose en un 12 % de los pacientes de nuestra muestra, similar a lo descrito en estudios similares al nuestro donde se habla de aproximadamente un 8 % (73). También el rechazo crónico es más frecuente en pacientes trasplantados por hepatopatías autoinmunes frente a trasplantados por otras causas (72).

De las posibles asociaciones, se postulan como posibles factores que disminuyen la presencia de rechazo crónico: la presencia de EII, la necesidad de colectomía previa y la presencia de enfermedad del tejido conectivo, puesto que ninguno de los pacientes que presentaba estas variables presentó durante la evolución rechazo

crónico. Otros como la discordancia de género (OR 1, 78) o el MELD mayor de 15 al trasplante (OR 1,28) también se relacionaban con un aumento del rechazo crónico.

En cuanto a la disminución de la aparición de rechazo crónico, se podrían proponer la discordancia de serología de CMV (OR 0,52), la edad al trasplante mayor de 50 años (OR 0,96) y la edad del donante mayor de 50 años (OR 0,96). Ninguna de estos resultados mostró diferencias significativas.

El rechazo crónico es relativamente infrecuente y ha ido disminuyendo con el paso de los años, especialmente tras la introducción del tacrolimus en la terapia inmunosupresora. En las primeras series se hablaba de una frecuencia de en torno al 15-20 % de los trasplantes hepáticos, disminuyendo hasta 2-5 % en la actualidad (89).

Se ha descrito con mayor frecuencia en pacientes con un mayor número de episodios de rechazo agudo y más graves, discordancia de género (mayor en donante de sexo masculino en receptor femenino), mayor edad del receptor y mayor tiempo de isquemia (90). Otros factores de riesgo según serían la enfermedad hepática autoinmune como enfermedad de base, regímenes de inmunosupresión basados en la ciclosporina, retrasplante previo por rechazo y la falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor (89).

Según estos datos, entendemos que la mayor frecuencia de rechazo crónico en nuestra serie puede ser debida a la etiología autoinmune de la enfermedad.

5.4.2. Retrasplante.

El 23 % de nuestra muestra precisó un retrasplante, siendo las causas más frecuentes el rechazo crónico, la recidiva autoinmune y la disfunción del injerto. Un tercer trasplante fue anecdótico en nuestra muestra con tan solo cinco pacientes, siendo la causa más frecuente la trombosis de la arteria hepática. No existen muchos estudios que aporten datos sobre el retrasplante. El estudio publicado por *Kim et al*, se recogieron datos de 448 pacientes trasplantados por CEP y CBP entre 1885 y 1995. Aquí se describe un porcentaje de recidiva de casi un 20 % en los 5 primeros años que disminuyó hasta un 8,2 % desde 1990 (91). En el metaanálisis publicado por *Steenstraten et al* acerca de la recidiva de la CEP, se estima que esta causa motiva entre un 37.6 - 45.9 % de la necesidad de retrasplante (70).

Separando por patología hepática los que requirieron con mayor frecuencia retrasplante fueron los pacientes con HAI y SLP (rechazo crónico como causa más frecuente), seguidos por los pacientes con CEP (recidiva autoinmune como única causa)

y por último los pacientes con CBP (como causas principales la disfunción del injerto y el rechazo crónico).

Parece que la pérdida del injerto en los pacientes con HAI y con CEP se debe fundamentalmente a la recidiva de la enfermedad hepática, no siendo así en los pacientes con CBP donde la recidiva autoinmune no supone en la mayoría de los casos pérdida del injerto (12). En un estudio publicado por *Henson et al* donde se incluyeron 5.080 pacientes trasplantados por CEP entre 1987 y 2015, recidivaron un 35,5 %, siendo retrasplantados un 83 % de los mismos. Se describieron como las principales causas de pérdida del injerto la recidiva de la enfermedad y la trombosis vascular (92).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio deben ser tomados con cautela dado que el tamaño muestral es muy pequeño, motivo por el cual la mayoría de los estudios de asociación salieron sin evidencia estadística significativa.

6. CONCLUSIONES.

1. La enfermedad hepática autoinmune es una indicación infrecuente de trasplante (8,9 %), con progresiva disminución durante las tres décadas de estudio.
2. La patología extrahepática de origen inmune se observó en el 40% de los pacientes, siendo la enfermedad inflamatoria intestinal la patología más frecuente.
3. Los resultados del trasplante en esta patología son buenos, con supervivencia del paciente del 68 % y 57 % a los 10 y 15 años, respectivamente, sin diferencias significativas entre las diferentes enfermedades autoinmunes hepáticas.
4. Se observa un progresivo aumento durante el periodo de estudio en la supervivencia de los pacientes trasplantados por enfermedades hepáticas autoinmunes.
5. La recidiva de la enfermedad original fue frecuente después del trasplante, de modo especial en la CEP.
6. La recidiva de la enfermedad original fue la segunda causa más frecuente de retrasplante.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med.* 2015;9:187–219.
2. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune hepatitis - Immunologically triggered liver pathogenesis - Diagnostic and therapeutic strategies. *J Immunol Res.* 2019;2019:9437043–62.
3. Lohse AW, Olivier C, Dalekos G, Joost D, Heneghan M, Harald H, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:971–1004.
4. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. La hepatitis autoinmune: de los mecanismos al tratamiento. *Rev Clin Esp.* 2016;216:372–83.
5. Floreani A, De Martin S, Secchi MF, Cazzagon N. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. *Eur J Intern Med.* 2019;59:1–7.
6. Wee Wong G, Heneghan MA. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis.* 2015;33:25–35.
7. Vargas Domínguez JI, Torres J, Benítez C. Autoimmune hepatitis classification. *Gastroenterol Latinoam.* 2015;26:260–5.
8. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis - Update 2015. *J Hepatol.* 2015;62:100–11.
9. Trivedi PJ, Hubscher SG, Heneghan M, Gleeson D, Hirschfield GM. Grand round: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2017;70:773–84.
10. Vierling JM, Kerkar N, Czaja AJ, Mack CL, Adams D, Assis D, et al. Immunosuppressive Treatment Regimens in Autoimmune Hepatitis: Systematic Reviews and Meta-Analyses Supporting AASLD Guidelines. *Hepatology.* 2020;72:753–69.
11. Than NN, Hodson J, Schmidt-Martin D, Taubert R, Wawman RE, Botter M, et al. Efficacy of rituximab in difficult-to-manage autoimmune hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. *JHEP Reports.* 2019;1:437–45.
12. Ilyas JA, O'Mahony CA, Vierling JM. Liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Clin Gastroenterol.* 2011;25:765–82.
13. Heinemann M, Adam R, Berenguer M, Mirza D, Malek-Hosseini SA, O'Grady JG, et al. Longterm Survival After Liver Transplantation for Autoimmune Hepatitis: Results From the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplant.* 2020;26:866–77.
14. Chen C, Ke R, Yang F, Cai Q, Liu J, Huang X, et al. Risk factors for recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation: A meta-analysis. *Medicine*

- (Baltimore). 2020;99:5–19.
15. Tanaka A, Kono H, Leung PSC, Eric Gershwin M. Recurrence of disease following organ transplantation in autoimmune liver disease and systemic lupus erythematosus. *Cell Immunol.* 2020;347:104021–5.
 16. Visseren T, Darwish Murad S. Recurrence of primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis and auto-immune hepatitis after liver transplantation. *Clin Gastroenterol.* 2017;31:187–98.
 17. Parés A. Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria Cirrosis biliar primaria. *J Hepatol.* 2009;51:237–67.
 18. Mehta TI, Weissman S, Fung BM, Sotiriadis J, Lindor KD, Tabibian JH. Global incidence, prevalence and features of primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2021;41:2418–26.
 19. Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:41–52.
 20. Lindor KD, Kowdley K V., Harrison ME. ACG clinical guideline: Primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:646–59.
 21. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017;67:1298–323.
 22. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet.* 2018;391:2547–59.
 23. Núñez P, Quera RP, Gomollón F. Colangitis esclerosante primaria y enfermedad inflamatoria intestinal: interrelación intestino-hígado. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;42:316–25.
 24. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, Arvanitakis M, Chazouilleres O, Dumonceau JM, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol.* 2017;66:1265–81.
 25. Engel B, Taubert R, Jaeckel E, Manns MP. The future of autoimmune liver diseases – Understanding pathogenesis and improving morbidity and mortality. *Liver Int.* 2020;40:149–53.
 26. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67:145–72.
 27. Leung PSC, Park O, Tsuneyama K, Kurth MJ, Lam KS, Ansari AA, et al. Induction of Primary Biliary Cirrhosis in Guinea Pigs following Chemical Xenobiotic Immunization. *J Immunol.* 2007;179:2651–7.
 28. Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME. Environmental basis of primary biliary

- cholangitis. *Exp Biol Med*. 2018;243:184–9.
29. Selmi C, Generali E, Gershwin ME. Rheumatic Manifestations in Autoimmune Liver Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:65–87.
 30. Tanaka A. Emerging novel treatments for autoimmune liver diseases. *Hepatol Res*. 2019;49:489–99.
 31. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, Roccarina D, Thorburn D, Trivedi P, et al. Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. *Gastroenterology*. 2019;156:96–107.
 32. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and management of overlap syndromes. *Clin Liver Dis*. 2015;19:81–97.
 33. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune Hepatitis Overlap Syndromes and Liver Pathology. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46:345–64.
 34. European Liver Transplant Registry [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 22]. Available from: <http://www.eltr.org/Evolution-of-LTs-in-Europe.html>
 35. RETH Memoria de resultados de 2018 [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 22]. Available from: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>
 36. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64:433–85.
 37. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol*. 2014;60:210–23.
 38. Edmunds C, Ekong UD. Autoimmune liver disease post-liver transplantation: A summary and proposed areas for future research. *Transplantation*. 2016;100:515–24.
 39. Castro M. Bioestadística aplicada a la investigación clínica: conceptos básicos. *Rev Medica Clin Las Condes*. 2019;30:50–65.
 40. Pintilie M. Analisis de riesgos competitivos. *Rev Española Cardiol*. 2011;64:599–605.
 41. Duclos-Vallee JC, Sebagh M. Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2009;15:25–34.
 42. Wang J, Yang G, Dubrovsky AM, Choi J, Leung PSC. Xenobiotics and loss of tolerance in primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2016;22:338–48.
 43. Terjung B, Spengler U. Role of auto-antibodies for the diagnosis of chronic cholestatic liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;28:33–115.
 44. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centne C, Piendl A, Wörns M, et al.

- Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:13–208.
45. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:1175–9.
 46. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, Torres J, Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: A review of the phenotype and associated specific features. *Gut Liver*. 2018;12:17–9.
 47. Rossi R, Conte D, Massironi S. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an update. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:123–31.
 48. Kanizaj TF, Mijic M. Inflammatory bowel disease in liver transplanted patients. *World J Gastroenterol*. 2017;23:3214–3227.
 49. Fattahi MR, Malek-Hosseini SA, Sivandzadeh GR, Safarpour AR, Lankarani KB, Taghavi AR, et al. Clinical Course of Ulcerative Colitis After Liver Transplantation in Patients with Concomitant Primary Sclerosing Cholangitis and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1160–7.
 50. Siddharth S, Jayant A. T. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:898–907.
 51. Chalifoux SL, Konyng PG, Choi G, Saab S. Extrahepatic manifestations of primary biliary cholangitis. *Gut Liver*. 2017;11:771–80.
 52. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazzè A, Buja A, Furlan P, et al. Extrahepatic Autoimmune Conditions Associated with Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48:192–7.
 53. Marí-Alfonso B, Simeón-Aznar CP, Guillén-Del Castillo A, Rubio-Rivas M, Trapiella-Martínez L, Todolí-Parra JA, et al. Hepatobiliary involvement in systemic sclerosis and the cutaneous subsets: Characteristics and survival of patients from the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47:849–57.
 54. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *J Hepatol*. 2019;70:745–58.
 55. Singh N, Wagener MM. Cytomegalovirus Serostatus and Functional Impairment in Liver Transplant Recipients in the Current Era. *Viruses*. 2021;13:1519.
 56. Lizaola-Mayo BC, Rodríguez EA. Cytomegalovirus infection after liver transplantation. *World J Transplant*. 2020;10:183–190.
 57. Razonable RR. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Heal Pharm*. 2005;62:7–13.

58. Herman D, Han H. Cytomegalovirus in liver transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017;22:345–50.
59. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: A systematic review. *Liver Transplant.* 2006;12:1813–24.
60. Friman S. Recurrence of disease after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45:1178–81.
61. Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, Emre S, Guy SR, Schwartz ME et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2000;32:693–700.
62. Prados E, Cuervas-Mons V, de la Mata M, Fraga E, Rimola A, Prieto M et al. Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation.* 1998;66:1645–50.
63. Nevens F. PBC-transplantation and disease recurrence. *Clin Gastroenterol.* 2018;34:107–11.
64. Montano-Loza AJ, Wasilenko S, Bintner J MA. Cyclosporine A protects against primary biliary cirrhosis recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:852–60.
65. Sanchez 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;76:1583–8.
66. Khettry U, Anand N, Faul PN, Lewis WD, Pomfret EA, Pomposelli J et al. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a long-term pathologic study. *Liver Transplant.* 2003;9:87–96.
67. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single craquelenter. *Hepatology.* 2001;33:7–22.
68. Aguilar MT, Carey J. E. Current Status of Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2018;22:613–24.
69. Hytioglou P, Gutierrez JA, Freni M, Odin JA, Stanca CM, Merati S et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis and development of autoimmune hepatitis after liver transplant: a blind histologic study. *Hepatol Res.* 2009;39:577–84.
70. Steenstraten IC, Korkma KS, Trivedi PJ, Inderson A, Hoek B van, Gironde MDMR. Systematic review with meta-analysis: risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:636–43.
71. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE CM, Al. E. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing

- cholangitis. *Hepatology*. 1999;30:1121–8.
72. Hayashi M, Keeffe EB, Krams SM, Martinez OM, Ojogho ON, So SKS, et al. Allograft rejection after liver transplantation for autoimmune liver diseases. *Liver Transplant Surg*. 1998;4:208–14.
 73. Satapathy SK, Jones OD, Vanatta JM, Kamal F, Kedia SK, Jiang Y, et al. Outcomes of Liver Transplant Recipients With Autoimmune Liver Disease Using Long-Term Dual Immunosuppression Regimen Without Corticosteroid. *Transplant Direct*. 2017;3:178–89.
 74. Schramm C, Bubenheim M, Adam R, Karam V BJ, O'Grady JG et al. . European Liver Intestine Transplant Association. Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplant*. 2010;16:461–9.
 75. Lleo A. Survival After Liver Transplantation for Autoimmune Hepatitis: Are We Messing With the Immune System? *Liver Transplant*. 2020;26:861–2.
 76. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Eileen Hay J, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1999;30:1121–7.
 77. Kashyap R, Mantry P, Sharma R, Maloo MK, Safadjou S, Qi Y, et al. Comparative analysis of outcomes in living and deceased donor liver transplants for primary sclerosing cholangitis. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1480–6.
 78. Neuberger J. Follow-up of liver transplant recipients. *Clin Gastroenterol*. 2020;46:101682–8.
 79. Cardile S, Candusso M, Papadatou B, Bracci F, Knafelz D, Torre G. Lack of efficacy of infliximab in the treatment of primary sclerosing. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;29:736.
 80. Weismüller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2017;152:1975-1984.
 81. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, Bosch S, Iqbal T, Ferguson J, et al. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. *Gastroenterology*. 2020;159:915–28.
 82. Irlès-Depé M, Rouillet S, Neau-Cransac M, Dumortier J, Dharancy S, Houssel-Debry P, et al. Impact of Preexisting Inflammatory Bowel Disease on the Outcome of Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Liver Traspl*.

- 2020;26:1477–91.
83. Sebagh M, Samuel D, Antonini TM, Coilly A, Esposti DD, Roche B, et al. Twenty-year protocol liver biopsies: invasive but useful for the management of liver recipients. *J Hepatol.* 2012;56:840.
 84. Visseren T, Erler NS, Polak WG, Adam R, Karam V, Rudolf Vondran FW, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation – analysing the European Liver Transplant Registry and beyond. *Transpl international.* 2021;34:1455–67.
 85. Lindström L, Jørgensen KK, Boberg KM, Castedal M, Rasmussen A, Rostved AA, et al. Risk factors and prognosis for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: a Nordic Multicentre Study. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53:297–304.
 86. Kogiso T, Egawa H, Teramukai S, Taniai M, Hashimoto E, Tokushige K, et al. Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: a Japanese multicenter retrospective study. *Hepatol Commun.* 2017;1:394–405.
 87. Buchholz BM, Lykoudis PM, Ravikumar R, Pollok JM, Fusai GK. Role of colectomy in preventing recurrent primary sclerosing cholangitis in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol.* 2018;24:3171–80.
 88. Dekkersa N, Westerouen van Meeteren M, Wolterbeek R, Farina Sarasqueta A, Laleman W, Inderson A, et al. Does mucosal inflammation drive recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver transplantation recipients with ulcerative colitis? *Dig liver Dis.* 2020;52:528–33.
 89. Angelico R, Sensi B, Manzia TM, Tisone G, Grassi G, Signorello A, et al. Chronic rejection after liver transplantation: Opening the Pandora’s box. *World J Gastroenterol.* 2021;27:7771–7783.
 90. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7:358–66.
 91. Kim WR, Wiesner RH, Poterucha JJ, Therneau TM, Michael, Malinchoc, et al. Hepatic Retransplantation in Cholestatic Liver Disease: Impact of the Interval to Retransplantation on Survival and Resource Utilization. *Hepatology.* 1999;30:395–400.
 92. Henson JB, Patel YA, King LY, Zheng J, Chow S-C, Muir AJ. Outcomes of liver retransplantation in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Transplantation.* 2017;23:769–80.

8. ANEXOS.

8.1. Listado de variables.

- Fecha de nacimiento. Variable cuantitativa discreta.
- Tipo de hepatopatía autoinmune. Variable cualitativa nominal:
 - .1. Hepatitis autoinmune
 - .2. Colangitis esclerosante primaria
 - .3. Colangitis biliar primaria
 - .4. Síndrome de solapamiento
- Tipos de anticuerpos presentes: Variable cualitativa nominal no dicotómica.
 - .1. ANA
 - .2. AntiLKM
 - .3. AMA
 - .4. AML.
- Presencia o ausencia de recidiva. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Fecha de la recidiva. Variable cuantitativa discreta.
- Presencia o ausencia de manifestación extrahepática asociada. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Tipo de manifestación extrahepática. Variable cualitativa nominal no dicotómica.
 - .1. Patología tiroidea
 - .2. Síndrome de Sjögren
 - .3. Artritis reumatoide
 - .4. Vasculitis
 - .5. Colitis ulcerosa
 - .6. Enfermedad de Crohn (EC)
- Fecha del diagnóstico de la manifestación extrahepática. Variable cuantitativa discreta.
- Realización de colectomía. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Fecha de realización de colectomía. Variable cuantitativa discreta.
- Fecha de los brotes de EII (CU y EC). Variable cuantitativa discreta. junto con el tratamiento recibido al inicio del brote.
- Fecha de trasplante hepático. Variable cuantitativa discreta.
- Tipo de injerto. Variable cualitativa nominal no dicotómica.
 - .1. Donante en muerte encefálica
 - .2. Donante en asistolia

- MELD al trasplante hepático. Variable cuantitativa discreta.
 - Género del donante. Variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Género del receptor. Variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Discordancia del género. Variable cualitativa nominal dicotómica
 - CMV del donante. Variable cualitativa nominal dicotómica.
 - CMV del receptor. Variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Discordancia de CMV. Variable cualitativa nominal dicotómica
 - Edad del donante. Variable cuantitativa discreta.
 - Necesidad de retrasplante. Variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Causa del retrasplante. Variable cualitativa nominal no dicotómica.
 - Fecha del retrasplante. Variable cuantitativa discreta.
 - Presencia rechazo agudo. Variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Presencia de rechazo agudo resistente a corticoides. Variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Fecha del rechazo agudo. Variable cuantitativa discreta.
 - Presencia de rechazo crónico. Variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Fecha del rechazo crónico. Variable cuantitativa discreta.
 - Inmunosupresión recibida, durante todo el seguimiento. Variable cualitativa nominal no dicotómica.
- .1. Azatioprina.
 - .2. Tacrolimus
 - .3. Everolimus
 - .4. Ciclosporina oral
 - .5. Ciclosporina intravenosa
 - .6. Micofenolato de mofetilo
- Necesidad de triple inmunosupresión. Variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Desarrollo de patología tumoral posterior. Variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Fecha del diagnóstico de la patología tumoral. Variable cuantitativa discreta.
 - Descripción de la patología tumoral. Variable cualitativa nominal no dicotómica.
 - Exitus al final del periodo del estudio. Variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Causa del exitus. Variable cualitativa nominal no dicotómica.
- .1. Infecciosa
 - .2. Tumoral
 - .3. Cardiovascular

- .4. Complicaciones propias de la hepatopatía
 - .5. Complicaciones quirúrgicas
 - .6. Otra
- Fecha de exitus. Variable cuantitativa discreta.
 - Fecha del ultima seguimiento en caso de seguir vivo al final del estudio.
Variable cuantitativa discreta.