

Título

Recaída en el consumo de alcohol después del trasplante de hígado por hepatopatía alcohólica

Title

Relapse to alcohol use after liver transplantation for alcoholic liver disease

Autores

Dra Jennifer Sandoval-Pacheco¹, Dra Silvia Catalina Luque-Angulo², Laura Toro-Parra³, Valentina Aristizábal-Montoya³, Dr Jorge Hernando Donado-Gómez⁴ y Dr Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez⁵.

-
1. Médico Internista, fellowship Hepatología clínica y trasplante hepático, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
 2. Médico residente de Toxicología Clínica, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
 3. Estudiantes de medicina Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
 4. Médico internista y epidemiólogo clínico, Unidad de investigaciones Hospital Pablo Tobón Uribe, profesor Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
 5. Médico hepatólogo Hospital Pablo Tobón Uribe, profesor Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
-

Autor de correspondencia: Jennifer Sandoval Pacheco, correo electrónico jen646363@gmail.com. Numero de celular 3007898493.

Los autores declaran que no existe conflicto de interés

Términos clave: trasplante de hígado, trastorno por abuso de alcohol, abstinencia, recaída, cirrosis alcohólica, hepatopatía alcohólica.

Key Word: liver transplant, alcohol abuse disorder, withdrawal, relapse, slip, alcoholic cirrhosis, alcoholic liver disease.

Resumen

Introducción: La enfermedad hepática inducida por trastorno por uso de alcohol se ha considerado una enfermedad autoinfligida que limitaba el acceso al trasplante. Actualmente es una de las principales indicaciones de trasplante hepático en Colombia y el mundo con excelente sobrevida. **Metodología:** Este estudio realiza una caracterización de los pacientes con trasplante hepático por hepatopatía alcohólica en una institución de IV nivel e incluye un estudio cualitativo de la recaída en el consumo de alcohol postrasplante.

Resultados: De 87 pacientes de una cohorte inicial de 96 pacientes trasplantados entre 2003 y 2021, se describieron características sociodemográficas, comorbilidades previas y adquiridas posterior al trasplante, supervivencia del paciente y del injerto y factores de riesgo asociados al consumo de alcohol. Adicionalmente, a 65 pacientes se les realizó una entrevista estructurada para evaluar la recaída en el consumo de alcohol, 41,53% volvieron a consumir alcohol; 23,07% en patrón de recaída de riesgo y 18,46% en patrón de slip. El antecedente de hepatitis alcohólica tuvo un RR de 3,273 (1,464-7,314) p 0,007 para recaída en el consumo de alcohol y la comorbilidad psiquiátrica un RR de 2,395 (1,002-5,722) p 0,047. Finalmente, haber presentado al menos una recaída postrasplante tuvo un RR de 5,556 (1,499-20,588) con P 0,005 para rechazo del injerto. **Conclusión:** La recaída en el consumo de alcohol fue frecuente, la hepatitis alcohólica previa fue el único factor de riesgo asociado y la recaída se asoció a rechazo del injerto sin afectar la sobrevida del paciente.

Introducción

La hepatopatía asociada al alcohol es una de las principales indicaciones de trasplante hepático en los Estados Unidos y Colombia, superando la infección por el virus de la hepatitis C (1–3). Históricamente los médicos fueron reacios a trasplantar esta población de pacientes dada la percepción del trastorno por uso de alcohol como una enfermedad autoinfligida, con riesgo de daño de otros órganos, de recaída en el consumo y de no adherencia al tratamiento inmunosupresor (4,5). Actualmente, la indicación de trasplante hepático en los pacientes con cirrosis alcohólica ha venido en aumento, abarca el 20% de los trasplantes primarios de hígado con tasas de sobrevida iguales o superiores a las de otras indicaciones (6,7).

El paciente con recaída es aquel que reincide en el patrón de consumo que tenía previo a la abstinencia, en tanto que presentar un desliz (traducción del inglés “*slip*”) se define como consumir nuevamente alcohol en un patrón que no llega a alcanzar el de recaída y que es seguido por el restablecimiento de la abstinencia. La recidiva

del consumo de alcohol postrasplante es frecuente, se reporta entre el 10 al 90%, con 10 a 15% de los pacientes retomando una ingesta pesada de alcohol. (8,9)

Los principales factores de riesgo para recaer son los desórdenes psiquiátricos como la ansiedad y la depresión, ausencia de abstinencia pre trasplante, falta de soporte social, historia familiar de alcoholismo y uso de otras sustancias (10–12). La recaída en el consumo de alcohol se ha asociado a cambios histopatológicos del injerto, pérdida del injerto y disminución de la sobrevida; adicionalmente, algunos estudios reportan la recaída como factor de riesgo para no adherencia al tratamiento inmunosupresor aunque con datos no concluyentes (4). Por esta razón, se ha propuesto el uso de escalas que ponderan el riesgo de recaída e identifican pacientes de alto riesgo pretrasplante (13,14).

La sobrevida a 10 años en los pacientes con recaída de riesgo es de 45% a 71% contra 75% a 93% en los pacientes abstinentes o con *slip* (15). El riesgo en el injerto no ha sido completamente dilucidado y se ha reportado una baja incidencia de rechazo agudo del injerto soportada por la hipótesis del efecto inhibitorio que ejerce el alcohol sobre la respuesta inmune (16).

En Antioquia no se ha caracterizado la población con trasplante hepático por hepatopatía alcohólica, la tasa de recaída o *slip*, sus principales factores de riesgo y su valor pronóstico. El objetivo de este estudio fue caracterizar los pacientes que recibieron trasplante de hígado por hepatopatía alcohólica, evaluar los factores de riesgo asociados a recaída y el impacto de esta en la sobrevida del paciente y del injerto.

Metodología

Se realizó un estudio observacional de cohorte de pacientes adultos con trasplante de hígado por hepatopatía alcohólica, incluyendo pacientes con cirrosis alcohólica o con hepatitis alcohólica aguda grave como indicación principal de trasplante atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín Colombia entre 2003 y 2021. La muestra fue el total de pacientes con este diagnóstico disponibles en el centro de estudio. Los pacientes incluidos fueron mayores de 18 años y tenían como diagnóstico principal cirrosis por alcohol o hepatitis alcohólica aguda grave y trasplante de hígado. Adicionalmente podían tener otras patologías como hepatocarcinoma, infección por virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, esteatohepatitis no alcohólica o una combinación de estas. Debían haber sido diagnosticados por un grupo multidisciplinario que incluyera hepatólogos, toxicólogos, psiquiatras, psicólogos y trabajadores sociales antes del trasplante hepático.

La base de datos fue aportada por el centro de estudio, se realizó una revisión de la historia clínica electrónica y manual, los pacientes excluidos fueron los pacientes

que no contaban con datos suficientes en la historia clínica para la caracterización. Posteriormente se realizó una entrevista estructurada por un investigador ajeno al grupo de trasplante del paciente personalmente o por vía telefónica, para obtener los datos de consumo de alcohol postrasplante, previa aceptación del consentimiento informado por el paciente y/o cuidador. Esta encuesta se aplicó al paciente y/o su cuidador más cercano. Todos los datos fueron consignados en la plataforma electrónica REDCap (Research Electronic Database Capture) facilitada por el centro de estudio a la que se accedió únicamente dentro de las instalaciones del hospital.

Se realizó una caracterización demográfica de los pacientes, principales complicaciones perioperatorias de la primera semana postrasplante y complicaciones tardías consignadas en la última consulta de seguimiento; el tiempo de sobrevida del paciente y del injerto y, principales causas de muerte. Se evaluó los factores de riesgo conocidos de recaer en el consumo de alcohol, así como episodios previos de hepatitis alcohólica, el patrón de consumo y el puntaje pretrasplante en la escala de alto riesgo de recaída en el consumo de alcohol. Se realizó una correlación entre los pacientes con recaída y la no adherencia al tratamiento inmunosupresor, rechazo del injerto, muerte del paciente y niveles de gamma glutamil transferasa (GGT).

El análisis descriptivo se realizó para las variables cualitativas con frecuencias absolutas y proporciones, variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a su distribución, calculando el supuesto de distribución normal con Shapiro-Wilk; si era normal con media y desviación típica y si la distribución no era normal con mediana y rango intercuartílico P (25-75). Los análisis se realizaron en el programa estadístico Epidat 4.2. Se consideró un valor de p estadísticamente significativa cuando fue menor a 0,05.

Los investigadores se adhirieron a los principios internacionales de la declaración de Helsinki revisión 7th de 2013 en Fortaleza - Brasil (JAMA 2013; 310 (20): 2191-2194); y la resolución 008430 de 1993 ministerio de salud nacional de Colombia; se obtuvo el consentimiento informado de los participantes y el protocolo fue aprobado por el comité de ética en investigación institucional.

Resultados

De 97 pacientes recolectados con antecedente de trasplante hepático por hepatopatía alcohólica entre 2003 y 2021, 10 fueron excluidos, uno por no cumplir criterios de inclusión y nueve por falta de información en la historia clínica. Cabe resaltar en cuanto a las características demográficas y clínicas que el 95,4% fueron hombres, 96,6% de nacionalidad colombiana, la mediana de edad fue de 64 años, el 58,6% tenía diagnóstico único de cirrosis alcohólica, La principal comorbilidad pre

trasplante fue la hipertensión arterial (35,6%) seguido de diabetes mellitus tipo 2 (24,1%). El 37,9% cursaban con CHC incluyendo los pacientes con diagnóstico pretrasplante y en el explante y el dato consignado de GGT es el más reciente obtenido de la historia clínica. Las demás características demográficas y clínicas están consignadas en la tabla 1.

Los factores de riesgo previamente conocidos para recaída en el alcohol están consignados en la tabla 2, resaltamos que el 85,1% de los pacientes cumplían con la regla de abstinencia de 6 meses pretrasplante y el 79,31% de los pacientes tenían un puntaje de alto riesgo de recaída en el alcohol evaluada pretrasplante.

Las complicaciones perioperatorias, reintervenciones y complicaciones posoperatorias con el número de pacientes por evento y sus principales causas, así como los pacientes retrasplantados y la mediana de supervivencia en meses del paciente están consignadas en la tabla 3. Otras complicaciones fueron la diálisis temprana (En el posoperatorio inmediato) en el 10,3% de los pacientes y la diálisis tardía (En la última valoración del paciente) en el 6,9% de los pacientes.

Dos pacientes fueron re trasplantados de hígado; un paciente por trombosis de la arteria hepática con trombólisis fallida más colangiopatía isquémica e infección que recibió retrasplante al segundo mes del postoperatorio y murió un día después del re trasplante y el otro paciente fue retrasplantado por trombosis temprana de la arteria hepática con colangiopatía isquémica más biliomas infectados que recibió re trasplante al quinto mes postrasplante y murió 14 meses después por cirrosis del injerto de origen vascular dado trombosis generalizada venosa y arterial hepática.

De los 87 pacientes, 29 fallecieron (33,3%), 20,69% de causa respiratoria, 17,2% de causa infecciosa, 17,2% de causa hepática, 17,2% de causa cardiovascular, 10,34% por sangrado, 6,9% de causa trombótica, 6,9% por cáncer y 3,45% desconocido.

Tabla 1 Características sociodemográficas y clínicas de 87 pacientes con trasplante de hígado por hepatopatía alcohólica

| VARIABLES | N= 87 |
|--|---------------------------|
| Edad en años, mediana (RIC) [rango] | 64 (58 – 70) [42 – 79] |
| Sexo, No. (%) | |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| Femenino | 4 (4,6) |
| Masculino | 83 (95,4) |
| Escolaridad, No. (%) | |
| Básica | 46 (52,9) |
| Bachiller | 14 (16,1) |
| Superior | 27 (31) |
| Diagnóstico pre TOH, No. (%) | |
| Cirrosis alcohólica | 51 (58,6) |
| Cirrosis alcohólica más CHC | 28 (32,2) |
| Cirrosis alcohólica más NASH más CHC | 4 (4,6) |
| Cirrosis alcohólica más NASH | 2 (2,3) |
| Cirrosis alcohólica más VHC más CHC | 1 (1,1) |
| Cirrosis alcohólica más VHB | 1 (1,1) |
| Comorbilidades previas al TOH No. (%) | |
| Hipertensión arterial | 31 (35,6) |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 21 (24,1) |
| Dislipidemia | 13 (14,9) |
| Cáncer | 11 (12,6) |
| ERC | 10 (11,5) |
| Obesidad | 9 (10,3) |
| Hipotiroidismo | 6 (6,9) |
| Reumatológicas | 5 (5,7) |
| EPOC | 2 (2,3) |
| Arritmia cardíaca | 2 (2,3) |

| | |
|---|-----------------------------|
| MELD, mediana (RIC) [rango] | 21 (16 - 22) [9 - 31] |
| Score Child Pugh (CP), No. (%) | |
| CP A | 16 (18,4) |
| CP B | 31 (35,6) |
| CP C | 40 (46,0) |
| Falla hepática pre TOH, No. (%) | |
| Sí | 4 (4,6) |
| No | 83 (95,4) |
| Causa de falla hepática pre TOH, No. (%) | 4 (4,5) |
| Falla hepática aguda en crónica | 3 (75) |
| Falla hepática aguda por hepatitis alcohólica | 1 (25) |
| Encefalopatía pre TOH, No. (%) | |
| Sí | 63 (72,4) |
| No | 24 (27,6) |
| CHC pre TOH y en el explante, No. (%) | |
| Sí | 33 (37,9) |
| No | 54 (62,1) |
| GGT (UI/L) mediana (RIC) [rango] | 81 (31 – 249) [7 – 1516] |

Abreviaturas: RIC: Rango intercuartílico. TOH: Trasplante ortotópico de hígado. CHC: Carcinoma hepatocelular. GGT: Gamma glutamil transferasa

Tabla 2. Factores de riesgo conocidos asociados a recaída en el alcohol de 87 pacientes con trasplante de hígado por hepatopatía alcohólica

| Variables | N= 87 |
|-----------------------|-------|
| Estado civil, No. (%) | |

| | |
|---|------------|
| Casado o unión libre | 62 (71,3) |
| Soltero | 25 (28,7) |
| Red de apoyo, No. (%) | |
| Sí | 81 (93,1) |
| No | 6 (6,9) |
| Abstinencia alcohólica 6 meses pre TOH, No. (%) | |
| Sí | 74 (85,1) |
| No | 13 (14,9) |
| Historia familiar de alcoholismo, No. (%) | |
| Sí | 44 (50,6) |
| No | 43 (49,4) |
| Comorbilidades psiquiátricas pre TOH, No. (%) | |
| Sí | 25 (28,7) |
| No | 62 (71,3) |
| Tabaquismo, No. (%) | |
| Sí | 49 (56,3) |
| No | 38 (43,7) |
| Puntaje de alto riesgo de recaída en el consumo de alcohol pre TOH, No. (%) | |
| Puntaje ≥ 3 | 69 (79,31) |
| Puntaje < 3 | 18 (20,68) |
| Consumo de sustancias psicoactivas, No (%) | |
| Sí | 11 (12,6) |
| Cannabis | 4 (4,6) |
| Cocaína | 5 (5,7) |

| | |
|--|-----------|
| Otro | 2 (2,30) |
| No | 76 (87,4) |
| Episodios de hepatitis alcohólica pre TOH, No (%) | |
| Sí | 12 (13,8) |
| No | 75 (86,2) |

Abreviaturas: RIC rango intercuartílico. TOH trasplante ortotópico de hígado

Tabla 3. Complicaciones perioperatorias, posoperatorias, reintervención quirúrgica, adherencia al inmunosupresor y retrasplante de 87 pacientes con trasplante por hepatopatía alcohólica

| VARIABLES | N= 87 |
|--|--------------|
| Complicaciones perioperatorias, No. (%) | |
| Sí | 60 (69,0) |
| No | 27 (31,0) |
| Principales complicaciones perioperatorias, No. (%) | |
| Complicaciones por sangrado | 27 (45) |
| Complicaciones del injerto hepático | 21 (35) |
| Complicaciones renales | 17 (28,3) |
| Complicaciones neurológicas | 11 (18,3) |
| Complicaciones biliares | 6 (10) |
| Complicaciones infecciosas | 5 (8,3) |
| Complicaciones portales | 2 (3,3) |
| Complicaciones de la arteria hepática | 2 (3,3) |

| | |
|---|------------|
| Reintervención, No. (%) | |
| Sí | 17 (19,5) |
| No | 70 (80,4) |
| Causa de reintervención, No. (%) | |
| Desempaquetamiento | 6 (35,2) |
| Hemoperitoneo | 4 (23,5) |
| Complicaciones pos TOH No. (%) | 65 (74,71) |
| Complicaciones metabólicas | 35 (53,8) |
| Complicaciones infecciosas | 35 (53,8) |
| Complicaciones del injerto | 27 (41,5) |
| Complicaciones cardiovasculares | 35 (38,46) |
| Complicaciones biliares | 10 (15,3) |
| Complicaciones por medicamentos | 9 (13,84) |
| Sangrado postoperatorio | 7 (10,7) |
| Cáncer | 7 (10,7) |
| Complicaciones hematológicas | 4 (6,1) |
| Complicaciones neurológicas | 3 (4,6) |
| Retrasplante, No. (%) | |
| Sí | 2 (2,3) |
| No | 85 (97,7) |

| | | |
|---|--|---|
| Adherencia al tratamiento inmunosupresor, No. (%) | | |
| Sí | | 74 (85,1) |
| No | | 11 (12,6) |
| No aplica | | 2 (2,3) |
| Estado del paciente, No. (%) | | |
| Vivo | | 58 (66,7) |
| Muerto | | 29 (33,3) |
| Supervivencia en meses del paciente, Mediana (RIC) [rango] | | 68,07 (22,63 - 144,94) [0 - 221,02] 85,15 ± 68,17 |

Abreviaturas: DE desviación estándar; RIC rango intercuartílico, TOH trasplante ortotópico de hígado

En cuanto a la cohorte completa de pacientes se analizaron las variables categóricas y continuas con el riesgo de morir. La falla hepática pre trasplante muestra un RR de 0,41 con IC del 95% de 0,218 - 0,8 para muerte postrasplante con p de 0,07. Ver tabla 4 y tabla 5.

Tabla 4 Análisis exploratorio de variables categóricas con el riesgo de morir postrasplante en 87 pacientes con hepatopatía alcohólica

| Variables | | Muertos n=29 | Vivos n = 58 | RR IC 95% | Valor p |
|------------------------------|----|-----------------|-----------------|-----------------------|---------|
| Hipertensión arterial | Sí | 10 | 21 | 1,05 (0,56 - 1,97) | 0,87 |
| | No | 19 | 37 | | |
| Sexo | Sí | 28 | 55 | 0,71 | 0,71 |

| | | | | | |
|--------------------------------------|----|----|----|-----------------------|------|
| masculino | No | 1 | 3 | (0,13 - 4,15) | |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | Sí | 8 | 13 | 0,83 (0,43 - 1,59) | 0,59 |
| | No | 21 | 45 | | |
| Dislipidemia | Sí | 3 | 10 | 1,52 (0,53 - 4,30) | 0,39 |
| | No | 26 | 48 | | |
| Falla hepática pre trasplante | Sí | 3 | 1 | 0,418 (0,218 - 0,800) | 0,07 |
| | No | 26 | 57 | | |

RR: Riesgo relativo. IC intervalo de confianza

Tabla 5. Análisis exploratorio de variables continuas con el riesgo de morir postrasplante en 87 pacientes con hepatopatía alcohólica

| Variables media (SD) | Muertos n =29 | Vivos n = 58 | Diferencia de medias | Valor p |
|-----------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|----------------|
| Edad | 63.2 ± 9.37 | 64.5 ± 7.19 | -1.36 (-4.96 a 2.24) | 0,45 |
| MELD | 19.69 ± 5.08 | 18.84 ± 4.62 | 0.84 (-1.31 a 3.00) | 0,44 |

DS: Desviación estándar

De los 65 pacientes con datos para la recaída en el consumo de alcohol; un total de 41,53% recayeron en el consumo de alcohol: 23% en criterio de recaída y 18,46% SLIP. La comorbilidad psiquiátrica mostró un RR de 2,395 con IC del 95% de 1,002 - 5,72 con p 0,047 para recaída en el consumo de alcohol postrasplante. Los episodios previos de hepatitis alcohólica mostraron un RR para recaída en el consumo de alcohol de patrón de riesgo de 3,273 con un IC del 95% de 1,464-7,314 y p 0,007 y la abstinencia de 6 meses pre trasplante tuvo un RR para recaída en el consumo de alcohol en patrón de riesgo de 0,815 con IC del 95% de 0,275-2,415 y p 0,717. Ver tabla 6

Tabla 6. Análisis exploratorio de Variables categóricas para recaer en el consumo de alcohol postrasplante en 65 pacientes con hepatopatía alcohólica

| Variables | | Recaída Sí | Recaída No | RR IC 95% | Valor p |
|-----------------------------------|----|------------|------------|--------------------------|---------|
| Puntaje de alto riesgo de recaída | Sí | 11 | 41 | 0,688 (0,261- 1,813) | 0,462 |
| | No | 4 | 9 | | |
| Comorbilidad psiquiátrica | Sí | 8 | 13 | 2,395 (1,002 - 5,722) | 0,047 |
| | No | 7 | 37 | | |
| Historia familiar de alcoholismo | Sí | 10 | 29 | 1,333 (0,515-3,454) | 0,548 |
| | No | 5 | 21 | | |
| Hepatitis alcohólica previa | Sí | 6 | 5 | 3,273 (1,464-7,314) | 0,007 |
| | No | 9 | 45 | | |
| Abstinencia 6 meses | Sí | 12 | 42 | 0,815 (0,275-2,415) | 0,717 |
| | No | 1 | 8 | | |

RR: Riesgo relativo. IC intervalo de confianza

En cuanto a los factores de riesgo de rechazo del injerto (Ver tabla 7), resaltamos que los pacientes con recaída en el consumo de alcohol mostraron un RR de 5,55 con IC del 95% 1,499 - 20,588 p 0,005 para rechazo del injerto hepático.

Tabla 7. Análisis exploratorio de Variables categóricas para el rechazo del injerto postrasplante en 65 pacientes con hepatopatía alcohólica

| Variables | Rechazo del injerto | Rechazo del injerto No | RR IC 95% | Valor p |
|-----------|---------------------|------------------------|-----------|---------|
|-----------|---------------------|------------------------|-----------|---------|

| | | Sí | | | |
|--|----|----|----|-------------------------|-------|
| Tabaquismo | Sí | 7 | 34 | 4,098 (0,536-31,319) | 0,123 |
| | No | 1 | 23 | | |
| | No | 0 | 9 | | |
| Recaída | Sí | 5 | 10 | 5,556 (1,499-20,588) | 0,005 |
| | No | 3 | 47 | | |
| Abstinencia 6 meses previos | Sí | 5 | 49 | 0,340 (0,095-1,216) | 0,097 |
| | No | 3 | 8 | | |

RR: Riesgo relativo. IC intervalo de confianza

Los pacientes con recaída en el consumo de alcohol tuvieron un RR de 1,275 con IC del 95% 0,96 - 1,67 con p 0,156 de morir, presentar slip tuvo un RR de 1,350 con IC del 95% de 1,049 - 1,736 con p 0,97 para muerte y tener episodios de hepatitis alcohólica pre trasplante muestra un RR 0,718 con IC de 95% 0,410-1,258 con p 0,149 para muerte. Ver Tabla 8.

Tabla 8. Análisis exploratorio de Variables categóricas para la supervivencia postrasplante en 65 pacientes con hepatopatía alcohólica

| Variables | | Vivos | Muertos | RR IC 95% | Valor p |
|---|----|--------------|----------------|------------------------|----------------|
| Comorbilidad psiquiátrica | Sí | 13 | 8 | 0,801 (0,552-1,162) | 0,195 |
| | No | 34 | 10 | | |
| Tabaquismo | Sí | 31 | 10 | 0,732 (0,335-1,598) | 0,437 |
| | No | 16 | 8 | | |
| Adherencia al tratamiento inmunosupresor | Sí | 42 | 14 | 1,350 (0,738-2,469) | 0,226 |
| | No | 5 | 4 | | |

| | | | | | |
|------------------------------------|----|----|----|------------------------|-------|
| Recaída | Sí | 13 | 2 | 1,275 (0,968-1,678) | 0,156 |
| | No | 34 | 16 | | |
| Abstinencia 6 meses previos | Sí | 40 | 14 | 1,164 (0,725-1,869) | 0,481 |
| | No | 7 | 4 | | |
| Hepatitis alcohólica previa | Sí | 6 | 5 | 0,718 (0,410-1,258) | 0,149 |
| | No | 41 | 13 | | |

RR: Riesgo relativo. IC intervalo de confianza

Los pacientes con recaída en el consumo de alcohol tuvieron una media de GGT de 355 UI/L Vs los pacientes sin recaída que mostraron GGT media de 148 UI/L con una p 0,029 y los pacientes que murieron tuvieron una GGT media de 345 UI/L Vs los pacientes vivos con GGT media de 139 UI/L con p 0,021. Ver tabla 9.

Tabla Valores de gamma glutamil transferasa (GGT) como variable continua contra el desenlace de rechazo del injerto postrasplante en 65 pacientes con hepatopatía alcohólica

Tabla 9. Valores de gamma glutamil transferasa (GGT) como variable continua contra el desenlace de rechazo del injerto postrasplante en 65 pacientes con hepatopatía alcohólica

| Variables media (SD) | Muertos n = 18 | Vivos n = 47 | Diferencia de medias | Valor p |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------|
| GGT | 345,28± 437 | 139,51±251 | -205,767 (-378,993 a -32,542) | 0,021 |
| Variables media (SD) | Recaída Sí n = 18 | Recaída No n = 47 | Diferencia de medias | Valor p |
| GGT | 355 ± 433 | 148 ± 270 | 207,187 (22,378 a 391,996) | 0,029 |
| Variables media (SD) | SLIP Sí n = 12 | SLIP No n = 47 | Diferencia de medias | Valor p |

| | | | | |
|-----|-----------------|---------------|-------------------------------|-------|
| GGT | 75,25±9 5,29 | 223,94±350,72 | -148,693 (-353,8 a 56,449) | 0,152 |
|-----|-----------------|---------------|-------------------------------|-------|

SD: Desviación estándar. GGT: Gamma glutamil transferasa

Discusión

En el reporte más reciente de datos anuales desarrollado por la Organ Procurement Transplant Network (OPTN) y el Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) para el año 2020 se realizaron 8906 trasplantes de hígado en 142 centros de Estados Unidos, siendo las principales indicaciones de trasplante la enfermedad hepática asociada al alcohol y otras de origen incierto en su mayoría dadas por esteatohepatitis no alcohólica. La enfermedad hepática de origen enólico constituyó el 35.2% de los trasplantes (17).

En una cohorte retrospectiva local, la cirrosis por alcohol fue la principal indicación de trasplante de hígado con una disminución de la indicación por hepatitis B y C (3), correspondiendo al 25% de todas las indicaciones de forma similar a lo reportado en el mundo para el año 2021 (1,4)

En cuanto a la caracterización, en nuestro estudio hay mayor porcentaje de hombres, mayor mediana de edad, mayor encefalopatía hepática pre trasplante y un porcentaje similar de HTA y DM tipo 2 (5,18).

El carcinoma hepatocelular se presentó en el 37,9% de los pacientes Vs lo reportado en otros estudios que va desde el 2,8% hasta el 6,6% (18,19), esto se podría explicar porque no excluimos los pacientes trasplantados con cirrosis alcohólica como principal indicación asociada a otras patologías como el mismo CHC, NASH y virales. Si bien no se excluyó pacientes con diagnósticos asociados, al calcular el score de alto riesgo de recaída en el consumo de OH pretrasplante, el 79,31% de los pacientes tenían un consumo de alcohol de alto riesgo para recaída postrasplante, lo que significa un consumo pesado de alcohol con 95,4% de los pacientes con más de 11 años de ingesta continua de alcohol; 74,7% por más de 25 años y 20,7% entre 11 y 25 años, además, el 80% de los pacientes tomaban más de 9 bebidas estándar de alcohol por día, lo que significa aproximadamente 126 gramos día de alcohol, que sobrepasa el umbral de riesgo de cirrosis de 30 gramos (20).

Recaída en el consumo de alcohol

Trasplantar un paciente con hepatopatía alcohólica genera dudas de una enfermedad autoinfligida que podría recurrir y de si el paciente es merecedor de un órgano dado sus conductas autolesivas (4,10). La recaída en el alcohol podría

afectar el pronóstico del paciente, por eso se ha trabajado en identificar los factores de riesgo asociados a esta, que nos ayuden a seleccionar un paciente con bajo riesgo de recurrencia (12).

En cuanto a los factores de riesgo conocidos: La mayoría tienen pareja, historia familiar de alcoholismo, red de apoyo, tabaquismo y patrón pesado de consumo de alcohol, datos que son similares a los estudios publicados (11,18).

En nuestra cohorte hay menos abuso de otras sustancias y enfermedad psiquiátrica que lo reportado en otras cohortes (21).

Datos como hepatitis alcohólica previa no son explorados en otros estudios

Evaluamos la escala de alto riesgo de recaída en el consumo de alcohol para valorar su correlación con la recaída postrasplante, los pacientes con un puntaje de 3 o más son de alto riesgo: Tener un criterio da un riesgo de 18% y dos lo aumenta a 64% (22), en nuestro estudio la mayoría de los pacientes tenían un puntaje de 3 o mayor, esta puntuación es un subrogado de consumo pesado de alcohol que excede el umbral de riesgo de hepatopatía alcohólica, sin embargo, no se asoció a recaída. Si bien cada mes adicional de abstinencia disminuye un 33% el riesgo de recaída, la abstinencia hasta de 36 meses se ha asociado a una sobriedad solo del 40% (21,23) y en una revisión sistemática de 11 estudios, 9 de ellos no mostraron asociación entre 6 meses de abstinencia y recaída (24). Esta regla es aún más objeto de debate en la hepatitis alcohólica aguda severa sin respuesta al tratamiento médico, donde la mortalidad a 6 meses es hasta del 75% y no da tiempo de espera (23), por lo que se ha propuesto que un candidato con corto periodo de abstinencia necesitaría rehabilitación pre trasplante y fuerte apoyo familiar para no prescindir de este tratamiento curativo (21). En nuestra cohorte la abstinencia de 6 meses no mostro una asociación significativa con ningún desenlace.

En nuestra cohorte la comorbilidad psiquiátrica se asoció de forma significativa con la recaída con un RR de 2,39, un estudio reporta un HR para depresión de 1,73 (21) y en nuestra cohorte la principal comorbilidad psiquiátrica fue la depresión (26,1%), por lo que debería interrogarse.

Tener episodios previos de hepatitis alcohólica se asoció a recaída en nuestro estudio, primero, la hepatitis alcohólica aguda significa un consumo pesado y continuo de alcohol, lo que está a favor del patrón de consumo como factor de riesgo de recaída (11), segundo, se ha demostrado que trasplantar un paciente con hepatitis alcohólica aguda severa tiene una sobrevida igual al paciente cirrótico alcohólico con 6 meses de abstinencia pretrasplante (25,26); en nuestro caso se trató de pacientes con cirrosis alcohólica con antecedente de hepatitis alcohólica, en donde este antecedente se asocia a recaída pero la recaída no se asoció a muerte. Nuestra cohorte solo incluye un paciente trasplantado en el contexto de hepatitis alcohólica aguda del que no se puede generar una asociación con desenlaces. En todo caso, tener episodios previos de hepatitis alcohólica aumenta 3 veces el riesgo de recaer en el consumo postrasplante en pacientes con cirrosis alcohólica.

La recaída en el alcohol en patrón de riesgo y slip ocurre hasta en el 48% de los pacientes con trasplante de hígado por cirrosis alcohólica (12), en nuestra cohorte fue del 41,53%, el consumo pesado fue del 23% Vs el 15% reportado en los estudios con mayor recurrencia (8). En cuanto a su asociación con desenlaces en el paciente,

encontramos una asociación con el rechazo del injerto, algunos estudios han demostrado una tendencia hacia menor rechazo en los pacientes con recaída en el contexto de adecuada adherencia al tratamiento (16), por lo cual evaluamos si la recaída se asoció a adherencia al tratamiento inmunosupresor y los resultados fueron no significativos, datos que son consistentes con un estudio donde los pacientes con recaída en el consumo de alcohol no presentaron una menor tasa de adherencia al tratamiento inmunosupresor (27).

En cuanto a mortalidad, se ha demostrado que la recidiva en el consumo de alcohol aumenta la mortalidad a 10 años, con sobrevividas de 45,1% Vs 85,5% para paciente sin recurrencia, siendo la causa de muerte de origen cardiovascular y asociada a cáncer (16), el patrón de consumo asociado a muerte es el patrón de riesgo o consumo pesado y aunque el slip también se menciona como recaída en el consumo de alcohol este no representa riesgo para el paciente (28). En nuestro estudio la recaída en el consumo de alcohol en los dos patrones no se asoció a muerte, lo que se ha reportado en un estudio donde la muerte en los pacientes con recaída no se relaciona directamente al uso del alcohol (29).

Entre los pacientes con consumo de riesgo de alcohol la mayoría mueren de enfermedad hepática alcohólica recurrente (87.5%) y las otras muertes son por cáncer de esófago (28), esto también ha sido demostrado en un estudio que incluyó sólo pacientes con recurrencia de la hepatopatía alcohólica en el injerto, donde el 63,1% mueren por falla del injerto y la sobrevivida a 5 años de pacientes con recaída severa en el alcohol es de 69,8% Vs 83,7% en los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica (30). Por el bajo número de eventos no se pudo evaluar desenlaces en los pacientes con hepatopatía alcohólica recurrente, sin embargo, los dos pacientes con cirrosis del injerto habían recaído en el consumo pesado de alcohol y uno murió.

Sabemos que la GGT se elevada con el consumo de alcohol (9) y si bien en nuestro estudio los pacientes con recaída de riesgo tenían una GGT con significancia estadística más elevada contra los pacientes sin recaída de riesgo, no podemos asumir que la mayor GGT sea secundaria a esta ya que al revisar la historia clínica de los pacientes identificamos otras causas de alteración, así mismo encontramos una mayor GGT en pacientes que murieron también con significancia estadística lo que se correlaciona con el estado crítico del paciente ya que reportamos la GGT más reciente del paciente.

Fortalezas

Única cohorte de caracterización de pacientes con hepatopatía alcohólica del Hospital Pablo Tobón Uribe y donde se evaluó recaída en el consumo de alcohol. Nuestro centro es un centro de referencia nacional en el trasplante de hígado. Al entrevistar al paciente se complementan los datos registrados en las historias clínicas. Este estudio se llevó a cabo por estudiantes en el campo de hepatología y toxicología, lo que permite una visión integral del paciente para el objetivo del

estudio. Se realizó adicionalmente una encuesta para estandarizar la valoración de la recaída en el alcohol postrasplante y facilitar su seguimiento e intervención.

Limitaciones

Por el componente retrospectivo se limitó el acceso a la información, por lo que 10 pacientes fueron excluidos, además no fue posible entrevistar a la totalidad de la cohorte por temas logísticos por lo que el dato de recaída no se logró obtener de todos los pacientes. Además, el diagnóstico de recaída estaba sujeto a la honestidad del paciente.

Conclusión

Los pacientes con trasplante de hígado por hepatopatía alcohólica de nuestro centro son similares en características demográficas a las cohortes mundiales, con un mayor porcentaje de CHC. Las muertes en su mayoría fueron de causa respiratoria lo que se asoció a la pandemia por COVID 19, y a diferencia de la población con esta patología, el cáncer no fue una causa principal de muerte, pero la muerte de origen cardiovascular sí.

Identificamos que la recaída en el consumo de alcohol es frecuente y similar a la literatura mundial. La abstinencia de 6 meses o más de alcohol no tuvo asociación con recaída en nuestro estudio. La comorbilidad psiquiátrica y los episodios previos de hepatitis alcohólica se asoció a recaída en el consumo de alcohol y a su vez esta se asoció a rechazo del injerto sin afectar el pronóstico vital del paciente.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al Ingeniero mecatrónico, candidato a maestría en Biomédica de la Universidad Nacional de Colombia, Sergio Andrés Veloza García por su colaboración en la elaboración de la base de datos.

Bibliografía

1. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;71(1):306–33.
 2. Parra CO. Supervivencia en Pacientes con Trasplante Hepático realizado en la Fundación Cardioinfantil entre 2005 y 2013. 2016;4:1–23.
 3. Santos-Sánchez OM, Muñoz OG, Marín-Zuluaga JI, Restrepo Gutiérrez JC. Trasplante hepático en un centro de Colombia: comparación de dos periodos. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2019;34(2):117–24.
-

4. Friedman SL. Liver transplantation for alcoholic liver disease [Internet]. UpToDate. 2021. p. 1–18. Available from: <https://www-uptodate-com.aure.unab.edu.co/contents/liver-transplantation-for-alcoholic-liver-disease?search=trasplante de higado en alcohol&sour...>
 5. Vassallo GA, Tarli C, Rando MM, Mosoni C, Mirijello A, Agyei-Nkansah A, et al. Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease: A retrospective study. *Alcohol Alcohol*. 2018;53(2):151–6.
 6. Cheung A, Levitsky J. Follow-up of the Post-Liver Transplantation Patient: A Primer for the Practicing Gastroenterologist. *Clin Liver Dis*. 2017;21(4):793–813.
 7. Pischke S, Lege MC, von Wulffen M, Galante A, Otto B, Wehmeyer MH, et al. Factors associated with long-term survival after liver transplantation: A retrospective cohort study. *World J Hepatol*. 2017;9(8):427–35.
 8. Iruzubieta P, Crespo J, Fábrega E. Long-term survival after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(48):9198–208.
 9. Fleming MF, Smith MJ. Phosphatidylethanol (PEth) detects moderate to heavy alcohol use in liver transplant recipients. 2018;41(4):857–62.
 10. Marroni CA, De Medeiros Fleck A, Fernandes SA, Galant LH, Mucenic M, De Mattos Meine MH, et al. Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. *World J Gastroenterol*. 2018;24(26):2785–805.
 11. Dimartini A, Dew MA, Day N, Fitzgerald MG, Jones BL, Devera ME, et al. Trajectories of alcohol consumption following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(10):2305–12.
 12. Rustad JK, Stern TA, Prabhakar M, Musselman D. Risk Factors for Alcohol Relapse Following Orthotopic Liver Transplantation: A Systematic Review. *Psychosomatics*. 2015;56(1):21–35.
 13. Zhou M, Wagner LM, Diflo T, Naegle M. Implementation of the high-risk alcoholism relapse scale in a liver transplant clinic. *Gastroenterol Nurs*. 2015;38(6):447–54.
 14. Yates WR, Booth BM, Reed DA, Brown K, Masterson BJ. Descriptive and predictive validity of a high-risk alcoholism relapse model. *J Stud Alcohol*. 1993;54(6):645–51.
 15. Godfrey EL, Stribling R, Rana A. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease: An Update. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2019;23(1):127–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.007>
 16. Cuadrado A, Fábrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transplant*. 2005;11(4):420–6.
 17. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2022;22(S2):204–309.
 18. Castelló B, Aguilera V, Blázquez MT, Rubín Á, García M, Vinaixa C, et al. Post-transplantation outcome in non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis: Comparison with alcoholic cirrhosis. *Ann Hepatol* [Internet]. 2019;18(6):855–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.06.014>
-

19. Ganne-Carrié N, Chaffaut C, Bourcier V, Archambeaud I, Perarnau JM, Oberti F, et al. Estimate of hepatocellular carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(6):1274–83.
 20. Scott L Friedman M. Clinical manifestations and diagnosis of alcohol-associated fatty liver disease and cirrhosis. *UpToDate* [Internet]. 2021;1–27. Available from: [https://www.uptodate-com.ezaccess.library.uitm.edu.my/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-alcohol-associated-fatty-liver-disease-and-cirrhosis?search=alcoholic intoxication&topicRef=7151&source=see_link](https://www.uptodate-com.ezaccess.library.uitm.edu.my/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-alcohol-associated-fatty-liver-disease-and-cirrhosis?search=alcoholic%20intoxication&topicRef=7151&source=see_link)
 21. DiMartini A. Alcohol Consumption Patterns and Predictors of Use Following Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Liver Transplant*. 2007;13(5):767–8.
 22. De Gottardi A, Spahr L, Gelez P, Morard I, Mentha G, Guillaud O, et al. A Simple Score for Predicting Alcohol Relapse After Liver Transplantation. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1183.
 23. Singal AK. Liver transplantation in acute alcoholic hepatitis: Current status and future development. *World J Hepatol*.
 24. McCallum S, Masterson G. Liver transplantation for alcoholic liver disease: A systematic review of psychosocial selection criteria. *Alcohol Alcohol*. 2006;41(4):358–63.
 25. Marot A, Dubois M, Trépo E, Moreno C, Deltenre P. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(1):1–14.
 26. Mellinger JL, Stine JG. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(6):1608–14.
 27. Mary Amanda Dew. Meta-Analysis of Risk for Relapse to Substance Use After Transplantation of the Liver or Other Solid Organs. *Liver Transplant*. 2007;13(5):767–8.
 28. Pfitzman R. Long-term Survival and Predictors of Relapse After Orthotopic Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Liver Transplant*. 2007;13(5):767–8.
 29. Björnsson E, Olsson J, Rydell A, Fredriksson K, Eriksson C, Sjöberg C, et al. Long-term follow-up of patients with alcoholic liver disease after liver transplantation in Sweden: Impact of structured management on recidivism. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(2):206–16.
 30. Erard-Poinsot D, Dharancy S, Hilleret MN, Faure S, Lamblin G, Chambon-Augoyard C, et al. Natural History of Recurrent Alcohol-Related Cirrhosis After Liver Transplantation: Fast and Furious. *Liver Transplant*. 2020;26(1):25–33.
-

