Artículo original

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

Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease

Jennifer Sandoval-Pacheco[1], Silvia Catalina Luque-Angulo[2], Laura Toro-Parra[3], Valentina Aristizábal-Montoya[3], Jorge Hernando Donado-Gómez[4], Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez[5]

Resumen

Introducción. La enfermedad hepática inducida 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.** Estudio descriptivo observacional donde se realizó una caracterización de los pacientes con trasplante hepático por hepatopatía alcohólica en una institución de cuarto nivel, que incluyó 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 pudo realizar una entrevista estructurada para evaluar la recaída en el consumo de alcohol, 41,53 % volvieron a consumir alcohol; 23,07 % en patrón de riesgo de recaída y 18,46 % en patrón de *slip* (desliz). El antecedente de hepatitis alcohólica tuvo un RR de 3,273 (1,464–7,314) y p=0,007 para recaída en el consumo de alcohol, y la comorbilidad psiquiátrica un RR de 2,395 (1,002–5,722) y 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. **Conclusiones.** La recaída en el consumo de alcohol fue frecuente, la hepatitis alcohólica previa y la comorbilidad psiquiátrica son factores de riesgo asociados. La recaída se asoció a rechazo del injerto sin afectar la sobrevida del paciente.

[1] Médica, Especialista en Medicina Interna, Fellow de Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: jen646363@gmail.com.

[2] Médica, Residente de Toxicología Clínica, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[3] Estudiantes de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[4] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Educación Médica, MSc en Epidemiología. Epidemiólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[5] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica, MSc, PhD. Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Jefe Sección Gastrohepatología, Coordinador Especialización en Hepatología Clínica, Grupo Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Coordinador Unidad de Hepatología y Programa de Trasplante de Hígado, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Hepatología 2023;4:37-52.
Recibido el 8 de julio de 2022; aceptado el 22 de agosto de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2023®.

CC BY NC ND

Palabras clave: trasplante de hígado, trastorno por ingesta de alcohol, abstinencia de alcohol, recaída, cirrosis alcohólica, hepatopatías alcohólicas.

Abstract

Introduction. Alcohol-induced liver disease has been considered a self-inflicted disease that limited access to transplantation. It is currently one of the main indications for liver transplantation in Colombia and the world, with excellent survival. **Methodology.** Observational descriptive study where a characterization of liver transplant patients due to alcoholic liver disease was carried out in a fourth level institution, which included a qualitative study of relapse in post-transplant alcohol consumption. **Results.** Of 87 patients from an initial cohort of 96 transplant patients between 2003 and 2021, sociodemographic characteristics, previous and acquired post-transplant comorbidities, patient and graft survival, and risk factors associated with alcohol consumption were described. Additionally, 65 patients were able to undergo a structured interview to assess relapse in alcohol consumption, 41.53% returned to alcohol consumption; 23.07% in risk relapse pattern, and 18.46% in slip pattern. The history of alcoholic hepatitis had a RR of 3.273 (1.464-7.314) and a p=0.007 for relapse in alcohol consumption, and psychiatric comorbidity a RR of 2.395 (1.002-5.722) and a p=0.047. Finally, having presented at least one post-transplant relapse had a RR of 5.556 (1.499-20.588) with a p=0.005 for graft rejection. **Conclusions.** Relapse in alcohol consumption was frequent, previous alcoholic hepatitis and psychiatric comorbidity were associated risk factors. Relapse was associated with graft rejection without affecting patient survival.

Keywords: liver transplant, alcohol use disorder, withdrawal, relapse, alcoholic cirrhosis, alcoholic liver disease.

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 reluctantes 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, y 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 de *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 un consumo excesivo de alcohol [8,9].

Los principales factores de riesgo para recaer son los desórdenes psiquiátricos como la ansiedad y la depresión, ausencia de abstinencia pretrasplante, 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 riesgo de recaída 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, retrospectivo, 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 evaluaron 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 (P75-P25). Los análisis se realizaron en el programa estadístico Epidat 4.2. Se consideró un valor de *p* estadísticamente significativo cuando fue menor a 0,05.

Los investigadores se adhirieron a los principios internacionales de la Declaración de Helsinki de 2013 en Fortaleza, Brasil, y la resolución 008430 de 1993 del 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, y el 58,6 % tenía diagnóstico único de cirrosis alcohólica. La principal comorbilidad pretrasplante fue la hipertensión arterial (35,6 %), seguida de diabetes mellitus tipo 2 (24,1 %). El 37,9 % cursaban con carcinoma hepatocelular (CHC), incluyendo los pacientes con diagnóstico pretrasplante y en el explante, y el dato consignado de la GGT fue 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 retrasplantados 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 posoperatorio y murió un día después del retrasplante; y el otro paciente, fue retrasplantado por trombosis temprana de la arteria hepática con colangiopatía isquémica más biliomas infectados, que recibió retrasplante al quinto mes postrasplante y murió 14 meses después por cirrosis del injerto de origen vascular.

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 % por causa desconocida.

En cuanto a la cohorte completa de pacientes, se analizaron las variables categó-

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

Variables (n=87)	n (%)
Edad en años, mediana (RIC) [rango]	64 (58-70) [42-79]
Sexo	
Femenino	4 (4,6)
Masculino	83 (95,4)
Escolaridad	
Básica	46 (52,9)
Bachiller	14 (16,1)
Superior	27 (31)
Diagnóstico pre TOH	
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	
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**	
A	16 (18,4)
B	31 (35,6)
C	40 (46,0)
Falla hepática pre TOH	
Sí	4 (4,6)

Continúa

No	83 (95,4)
Causa de falla hepática pre TOH	4 (4,5)
Falla hepática aguda en crónica	3 (75)
Falla hepática aguda por hepatitis alcohólica	1 (25)
Encefalopatía pre TOH	
Sí	63 (72,4)
No	24 (27,6)
CHC pre TOH y en el explante	
Sí	33 (37,9)
No	54 (62,1)
GGT (U/L), mediana (RIC) [rango]	81 (31-249) [7-1.516]

RIC: rango intercuartílico; TOH: trasplante ortotópico de hígado; CHC: carcinoma hepatocelular; GGT: gamma-glutamil transferasa; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; ERC: enfermedad renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*.

ricas y continuas con el riesgo de morir. La falla hepática pretrasplante mostró un RR de 0,41 con IC95% de 0,218-0,8 para muerte postrasplante con *p* de 0,07 (**tabla 4** y **tabla 5**).

De los 65 pacientes a quienes se les pudo realizar una entrevista estructurada y obtener datos sobre 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 % por *slip*. La comorbilidad psiquiátrica mostró un RR de 2,395 con IC95% 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 IC95% de 1,464-7,314 y *p*=0,007, y la abstinencia de 6 meses pretrasplante tuvo un RR para recaída en el consumo de alcohol en patrón de riesgo de 0,815 con IC95% de 0,275-2,415 y *p*=0,717 (**tabla 6**).

En cuanto a los factores de riesgo de rechazo del injerto (**tabla 7**), resaltamos que los pacientes con recaída en el consumo de alcohol mostraron un RR de 5,55 con IC95% de 1,499-20,588 y *p*=0,005 para rechazo del injerto hepático.

Los pacientes con recaída en el consumo de alcohol tuvieron un RR de 1,275 con IC95% de 0,96-1,67 y con *p*=0,156 de morir, presentar *slip* tuvo un RR de 1,350 con IC95% de 1,049-1,736 con *p*=0,97 para muerte, y tener episodios de hepatitis alcohólica pretrasplante mostró un RR 0,718 con IC95% de 0,410-1,258 con *p*=0,149 para muerte (**tabla 8**).

Los pacientes con recaída en el consumo de alcohol tuvieron una media de GGT de 355 U/L versus los pacientes sin recaída que mostraron GGT media de 148 U/L y con una *p*=0,029, y los pacientes que murieron tuvieron una GGT media de 345 U/L versus los pacientes vivos con GGT media de 139 U/L y con *p*=0,021 (**tabla 9**).

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)	n (%)
Estado civil	
Casado o unión libre	62 (71,3)
Soltero	25 (28,7)
Red de apoyo	
Sí	81 (93,1)
No	6 (6,9)
Abstinencia alcohólica 6 meses pre TOH	
Sí	74 (85,1)
No	13 (14,9)
Historia familiar de alcoholismo	
Sí	44 (50,6)
No	43 (49,4)
Comorbilidades psiquiátricas pre TOH	
Sí	25 (28,7)
No	62 (71,3)
Tabaquismo	
Sí	49 (56,3)
No	38 (43,7)
Puntaje de alto riesgo de recaída en el consumo de alcohol pre TOH	
Puntaje ≥3	69 (79,31)
Puntaje <3	18 (20,68)
Consumo de sustancias psicoactivas	
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	
Sí	12 (13,8)
No	75 (86,2)

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)	n (%)
Complicaciones perioperatorias	
Sí	60 (69)
No	27 (31)
Principales complicaciones perioperatorias	
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	
Sí	17 (19,5)
No	70 (80,4)
Causa de reintervención	
Desempaquetamiento	6 (35,2)
Hemoperitoneo	4 (23,5)
Complicaciones pos TOH	**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 posoperatorio	7 (10,7)
Cáncer	7 (10,7)
Complicaciones hematológicas	4 (6,1)
Complicaciones neurológicas	3 (4,6)
Retrasplante	
Sí	2 (2,3)
No	85 (97,7)

Continúa

Adherencia al tratamiento inmunosupresor	
Sí	74 (85,1)
No	11 (12,6)
No aplica	2 (2,3)
Estado del paciente	
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]**
DE	85,15±68,17

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

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 (IC95%)	Valor *p*
Hipertensión arterial	Sí	10	21	1,05 (0,56-1,97)	0,87
	No	19	37		
Sexo masculino	Sí	28	55	0,71 (0,13-4,15)	0,71
	No	1	3		
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 pretrasplante	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 (DE)	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

DE: desviación estándar; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*.

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 (IC95%)	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.

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

Variables		Con rechazo del injerto	Sin rechazo del injerto	RR (IC95%)	Valor *p*
Tabaquismo	Sí	7	34	4,098 (0,536-31,319)	0,123
	No	1	23		
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.

Discusión

De acuerdo con 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 8.906 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 (NASH). 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 indica-

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

Variables		Vivos	Muertos	RR (IC95%)	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.

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.

Variable, media (DE)	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
Variable, media (DE)	**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
Variable, media (DE)	***Slip*, sí n=12**	***Slip*, no n=47**	**Diferencia de medias**	**Valor *p***
GGT	75,25±95,29	223,94±350,72	-148,693 (-353,8 a 56,449)	0,152

DE: desviación estándar; GGT: gamma-glutamil transferasa.

ción 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 pretrasplante y un porcentaje similar de hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 [5,18].

El CHC se presentó en el 37,9 % de los pacientes versus 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 las virales. Si bien no se excluyeron pacientes con diagnósticos asociados, al calcular el *score* de alto riesgo de recaída en el consumo de alcohol pretrasplante, el 79,31 % de los pacientes tenían un consumo de alcohol de alto riesgo para recaída postrasplante, lo que significa un consumo excesivo 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 por 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 dadas 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, se encontró que la mayoría tenían 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 hubo 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 excesivo 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 pretrasplante y fuerte apoyo familiar para no prescindir de este tratamiento curativo [21]. En nuestra cohorte, la abstinencia de 6 meses no mostró 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 excesivo 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 asoció 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 tres 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 excesivo fue del 23 % versus 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 sobrevidas de 45,1 % versus 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 excesivo, 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, similar a lo reportado en un estudio donde la muerte en los pacientes con recaída no se relacionó directamente al uso del alcohol [29].

Entre los pacientes con riesgo de consumo de alcohol, un estudio reportó que la mayoría mueren de enfermedad hepática alcohólica recurrente (87,5 %), y las otras muertes ocurrieron por cáncer de esófago [28], esto también ha sido demostrado en un estudio que incluyó solo pacientes con recurrencia de la hepatopatía alcohólica en el injerto, donde el 63,1 % murieron por falla del injerto, y la sobrevida a 5 años de pacientes con recaída severa en el alcohol fue de 69,8 %, versus 83,7 % en los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica [30]. Por el bajo número de eventos (muerte), 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 excesivo de alcohol y uno de ellos falleció.

Sabemos que la GGT se eleva con el consumo de alcohol [9], y si bien en nuestro estudio los pacientes con recaída de patrón de riesgo tenían una GGT con significancia estadística más elevada versus los pacientes sin recaída de patrón 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, donde se evaluó recaída en el consumo de alcohol. Nuestro centro es un centro de referencia nacional para el trasplante de hígado. Al entrevistar al paciente se complementaron los datos registrados en las historias clínicas. Este estudio se llevó a cabo por estudiantes en el campo de la 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. 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 asociaron 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.

Referencias

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;71:306-333. https://doi.org/10.1002/hep.30866.
2. **Parra CO.** Supervivencia en pacientes con trasplante hepático realizado en la Fundación Cardioinfantil entre 2005 y 2013. Universidad CES, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Especialización en Epidemiología; 2016. Bogotá, Colombia;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;34:117-124. https://doi.org/10.22516/25007440.391.
4. **Friedman SL.** Liver transplantation for alcoholic liver disease. UpToDate. Massachusetts, Estados Unidos: UptoDate; 2021. p. 1–18. Acceso 20 de junio de 2022. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-for-alcoholic-liver-disease.
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;53:151-156. https://doi.org/10.1093/alcalc/agx097.

6. **Cheung A, Levitsky J.** Follow-up of the post-liver transplantation patient: A primer for the practicing gastroenterologist. Clin Liver Dis 2017;21:793-813. https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.06.006.
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;9:427-435. https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i8.427.
8. **Iruzubieta P, Crespo J, Fábrega E.** Long-term survival after liver transplantation for alcoholic liver disease. World J Gastroenterol 2013;19:9198-9208. https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i48.9198.
9. **Fleming MF, Smith MJ, Oslakovic E, Lucey MR, Vue JX, Al-Saden P, et al.** Phosphatidylethanol detects moderate-to-heavy alcohol use in liver transplant recipients. Alcohol Clin Exp Res 2017;41:857-862. https://doi.org/10.1111/acer.13353.
10. **Marroni CA, Fleck AM, Jr., 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;24:2785-2805. https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2785.
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;10:2305-2312. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03232.x.
12. **Rustad JK, Stern TA, Prabhakar M, Musselman D.** Risk factors for alcohol relapse following orthotopic liver transplantation: a systematic review. Psychosomatics 2015;56:21-35. https://doi.org/10.1016/j.psym.2014.09.006.
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;38:447-454. https://doi.org/10.1097/sga.0000000000000168.
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;54:645-651. https://doi.org/10.15288/jsa.1993.54.645.
15. **Godfrey EL, Stribling R, Rana A.** Liver transplantation for alcoholic liver disease: An update. Clin Liver Dis 2019;23:127-139. 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 Transpl 2005;11:420-426. https://doi.org/10.1002/lt.20386.
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;22:204-309. https://doi.org/10.1111/ajt.16978.
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 2019;18:855-861. 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;69:1274-1283. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.07.022.
20. **Friedman SL.** Clinical manifestations and diagnosis of alcohol-associated fatty liver disease and cirrhosis. Massachusetts, Estados Unidos: UpToDate 2021. Acceso 11 de junio de 2022. Disponible en www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-alcohol-associated-fatty-liver-disease-and-cirrhosis?search=clinical-manifestations-and-diagnosisof-alcohol-associated-fatty-liver-disease-and-cirrhosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
21. **DiMartini A, Day N, Dew MA, Javed L, Fitzgerald MG, Jain A, et al.** Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. Liver Transplant 2006;12:813-820. https://doi.org/10.1002/lt.20688.
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: results from 387 patients over 15 years. Arch Intern Med 2007;167:1183-1188. https://doi.org/10.1001/archinte.167.11.1183.

23. **Singal AK, Duchini A.** Liver transplantation in acute alcoholic hepatitis: Current status and future development. World J Hepatol 2011;3:215-218. https://doi.org/10.4254/wjh.v3.i8.215.
24. **McCallum S, Masterton G.** Liver transplantation for alcoholic liver disease: A systematic review of psychosocial selection criteria. Alcohol Alcohol 2006;41:358-363. https://doi.org/10.1093/alcalc/agl033.
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:e0190823. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190823.
26. **Mellinger JL, Stine JG.** Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. Dig Dis Sci 2020;65:1608-1614. https://doi.org/10.1007/s10620-020-06159-9.
27. **Dew MA, DiMartini AF, Steel J, De Vito-Dabbs A, Myaskovsky L, Unruh M, et al.** Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. Liver Transpl 2008;14:159-172. https://doi.org/10.1002/lt.21278.
28. **Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nüssler NC.** Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Liver Transpl 2007;13:197-205. https://doi.org/10.1002/lt.20934.
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;40:206-216. https://doi.org/10.1080/00365520410009591.
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 Transpl 2020;26:25-33. https://doi.org/10.1002/lt.25647.