

Recurrencia de Colangitis Biliar Primaria (CBP) en pacientes post-trasplante hepático: Un estudio retrospectivo multicéntrico en Latinoamérica

Autores: Daniela de la Viña, Natalia Sobenko, Paola Casciato, Alejandra Villamil

Hospital italiano de Buenos Aires, Argentina

Centro coordinador: Unidad de Autoinmunidad Hepática del Hospital Italiano de Buenos Aires

Introducción

La recurrencia de la colangitis biliar primaria (CBP) tras un trasplante de hígado es bien conocida y se ha caracterizado en grandes cohortes internacionales y metaanálisis. La incidencia acumulada de la CBP recurrente confirmada histológicamente es de aproximadamente el 20-22 % a los 5 años y del 36 % a los 10 años tras el trasplante, aunque algunos estudios indican un rango del 10-42 % en función de los criterios diagnósticos, la duración del seguimiento y los regímenes inmunosupresores (1–5). El seguimiento a más largo plazo sugiere que hasta el 50 % de los pacientes pueden desarrollar una recurrencia a los 20 años (2).

Los factores de riesgo de recurrencia descritos incluyen una edad más joven en el momento del diagnóstico de la CBP o del trasplante, el uso de inmunosupresión basada en tacrolimus y la evidencia bioquímica de colestasis tras el trasplante. Por el contrario, los regímenes basados en ciclosporina y la administración preventiva de ácido ursodesoxicólico (AUDC) se asocian con un menor riesgo de recurrencia (1,6). El AUDC preventivo, en particular, se ha asociado con una reducción significativa de las tasas de recurrencia (aHR 0,41; IC del 95 %: 0,28-0,61) y una mejora de la supervivencia del injerto y del paciente (6).

Si bien la CBP recurrente puede afectar negativamente a la supervivencia del injerto y del paciente, especialmente en presencia de una recurrencia histológica avanzada, la mayoría de los casos son indolentes y no afectan significativamente a los resultados a medio plazo (1,2,5,7). La mediana del tiempo hasta la recurrencia suele ser de 3 a 6 años después del trasplante (1,2).

No hay datos de Latinoamérica en relación a la recurrencia de la enfermedad, necesidad de retrasplante o pérdida de injerto.

Fundamento

Diversos estudios en cohortes latinoamericanas sugieren que la colangitis biliar primaria (CBP) se presenta con fenotipos más agresivos en esta población, caracterizados por una edad más temprana al diagnóstico, alta frecuencia de cirrosis y una proporción elevada de formas ductopénicas (8). No obstante, aún se desconoce si estas características se traducen en una mayor tasa, precocidad o severidad de la recurrencia postrasplante, un aspecto crítico y escasamente explorado en la región.

En una cohorte latinoamericana de 239 pacientes con CBP, la ductopenia estuvo presente en el 43,8 % de los casos y la hipertensión portal en el 29,3 % al momento del diagnóstico (9). Asimismo, estudios multicéntricos han descrito que los pacientes hispanos presentan una evolución más agresiva y peores desenlaces en comparación con otras poblaciones (10).

En este contexto, nuestro trabajo busca aportar evidencia robusta y de base regional acerca del comportamiento de la CBP en el escenario postrasplante hepático en pacientes latinoamericanos, con el propósito de contribuir a una mejor estratificación del riesgo y optimizar las estrategias de manejo en esta población.

Objetivos

1. Determinar la incidencia de recurrencia de CBP en pacientes post-trasplante hepático en Latinoamérica.
2. Identificar factores asociados a la recurrencia.
3. Evaluar el impacto de la recurrencia en la sobrevida del injerto, del paciente y la necesidad de retrasplante por recurrencia.

Métodos

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo, observacional, multicéntrico en Latinoamérica.

Población del estudio:

- **Criterios de inclusión:**
 - Edad mayor a 18 años al momento del trasplante.
 - Pacientes trasplantados por colangitis biliar primaria (CBP) o por cirrosis criptogénica en los que el diagnóstico de CBP se establece en el análisis del explante.
- **Criterios de exclusión:**
 - Trasplantes multiorgánicos.
 - Retrasplante hepático.
 - Pacientes con síndrome de superposición.
 - Split o hígado partido
 - Al momento del diagnóstico de la recidiva de CBP:
 - Presencia de complicación biliar.
 - Signos de rechazo agudo o crónico en biopsia hepática
 - Presencia de complicación vascular: trombosis o estenosis de la arteria hepática
 - Evidencia de colangitis o sepsis biliar
 - Evidencia de infección de virus hepatotropos:
 - Sospecha de DILI.

Cronograma

Valoración de variables bioquímicas al momento del trasplante hepático (basal), 1er año postrasplante, 3er año postrasplante y cada 5 años postrasplante.

Variables	Trasplante	1er año	3er año	5to año	Cada 5 años
Datos demográficos y basales	X				
Datos del trasplante	X				
Estudios bioquímicos		X	X	X	X
Inmunosupresión postrasplante	X	X	X	X	X
AUDC postrasplante		X	X	X	X
Eventos		X	X	X	X

Eventos

Recurrencia de CBP definida por biopsia

Diagnóstico mediante biopsia de hallazgos compatibles de recurrencia.

Tiempo hasta la recurrencia de CBP

Desde el trasplante hasta el diagnóstico de la recurrencia (fecha de recurrencia).

Pérdida del injerto

Definida como disfunción irreversible del injerto tras el trasplante, manifestada por cirrosis descompensada, excluyendo los casos en que la evolución desfavorable culminó en muerte no atribuible a causa hepática (fecha de pérdida del injerto).

Muerte del paciente

Fecha de muerte, de causa hepática o no hepática.

Seguimiento del paciente

Fecha de último seguimiento.

Variables a analizar

Datos demográficos y basales al momento de trasplante

- Edad
- Sexo
- País de origen
- Fecha de diagnóstico de la CBP.

Datos del trasplante

- Fecha del trasplante hepático
- MELD sodio al trasplante
- Síndrome de reperfusión: definido como una disminución de la presión arterial media superior al 30% por debajo del valor basal, que persiste durante al menos 1 minuto y ocurre durante los primeros 5 minutos posteriores a la reperfusión del injerto hepático.

- Tiempo de isquemia fría y caliente (horas).
- Anastomosis biliar:
 - Colédoco-colédoco término-terminal.
 - Hepático yeyuno anastomosis.
 - Anastomosis biliar compleja.
 - Otras anastomosis.
- Datos del donante: Sexo, edad, compatibilidad ABO, tipo de donante (vivo, cadaverico).

Estudios bioquímicos

- FAL, TGO, TGP, BT, Creatinina, IgM sérica

Inmunosupresión postrasplante (esquema principal)

- Tacrolimus
- Ciclosporina
- Micofenolato mofetilo/sódico
- Azatioprina
- Everolimus
- Meprednisona (o equivalente)

Ácido ursodesoxicólico postrasplante

- Fecha de inicio y motivo de inicio (preventivo, tratamiento recidiva, otras complicaciones)

Centros participantes:

Se incluirán hospitales con programas activos de trasplante hepático en Latinoamérica, el estudio permanecerá abierto a la inclusión de nuevos centros que deseen participar y cumplan con los criterios establecidos.

Población a incluir:

El objetivo es incluir a todo paciente trasplantado por colangitis biliar primaria que se atiende en los centros latinoamericanos incluidos en el estudio. En todos los casos se recogerán todos los datos enumerados en las variables y su evolución.

Recolección de datos:

- Cada centro contará con un equipo local para la recopilación de información de forma retrospectiva, usando un sistema de base de datos compartida y estandarizado.
- Se utilizará un formulario de registro de casos electrónicos estandarizados (e-CRF) para capturar los datos. El formulario ha sido diseñado en REDCap, una aplicación en red segura basada en apoyo a la captura de datos para estudios de investigación. REDCap está diseñado para cumplir con las normas de seguridad HIPAA. Los centros individuales tendrán acceso a sus propios datos y los identificadores de pacientes solo serán visibles para los centros individuales.
- Todos los datos pertenecientes al estudio serán mantenidos por el responsable ante el Registro en cada centro. Todo intercambio de datos entre

centros estará protegido por contraseña, con medidas para garantizar la creación de contraseñas robustas. La información específica del estudio no podrá ser accedida por terceros y no se proporcionará información almacenada identificable del paciente.

Análisis estadístico

- **Comparación de variables al ingreso**

Para variables categóricas se utilizará la prueba exacta de Fisher y, para variables continuas, la prueba t de Student para muestras independientes si se cumple normalidad; en caso contrario, se empleará la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U.

- **Análisis univariante de recidiva de CBP**

Se realizará un análisis univariante mediante modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores asociados a recurrencia.

- **Análisis multivariante**

Variables con $p < 0,05$ en el análisis univariante serán evaluadas en un modelo multivariante de Cox, verificando la suposición de riesgos proporcionales (por ejemplo, mediante gráficas log-log o test de Schoenfeld).

- **Análisis del evento tiempo-dependiente**

Dado que la recurrencia de CBP es una variable dependiente del tiempo, esta se incluirá como covariable dependiente del tiempo en los modelos de Cox adecuados.

- **Estimación de incidencia acumulada**

Se calculará la incidencia acumulada de recidiva de CBP tras el trasplante hepático usando curvas de Kaplan–Meier, y se compararán grupos mediante la prueba de log-rank (Mantel-Cox).

- **Impacto de la recidiva sobre pérdida del injerto y supervivencia global**

Se evaluará el efecto de recurrencia sobre la supervivencia del injerto y global mediante modelos de Cox univariante y multivariante. La recurrencia, como covariable dependiente del tiempo, puede modificar el riesgo de estos desenlaces.

- **Definición de censura**

Pacientes que no desarrollaron recurrencia y fallecieron, o fueron dados de baja por pérdida de seguimiento, se censuran en el momento del fallecimiento o en la última visita conocida.

- **Exclusión de casos tempranos**

Para analizar el impacto clínico de la recurrencia, se excluirán de los análisis de supervivencia los pacientes con muerte o pérdida del injerto en los primeros 3 meses posteriores al trasplante, considerando estos eventos relacionados con complicaciones quirúrgicas y no representativos del efecto a largo plazo de la enfermedad recurrente.

- **Definición de pérdida del injerto**

Fallecimientos con injerto funcionante no se considerarán como pérdida.

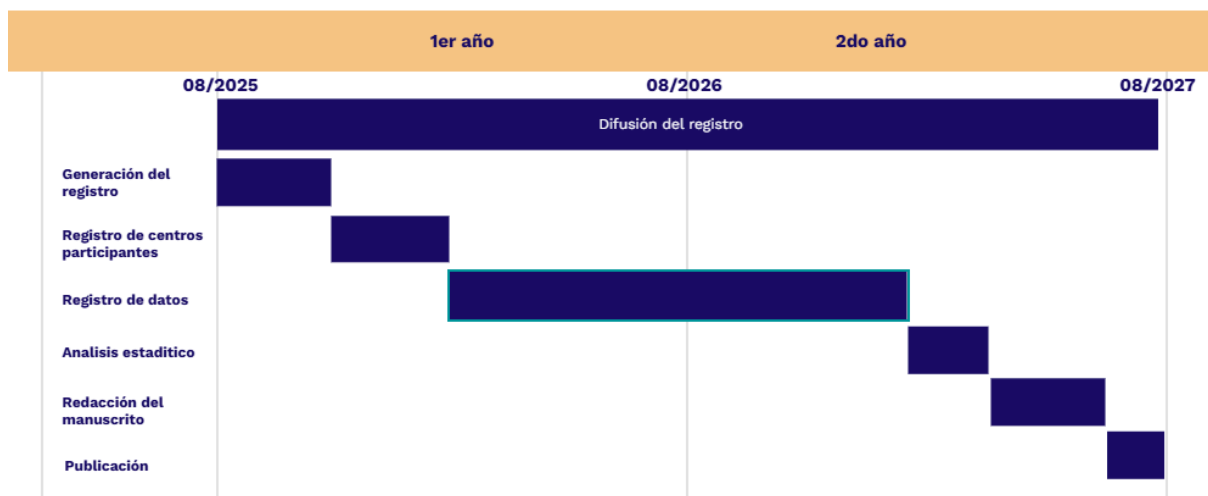
- **Modelos semi-Márkov para supervivencia del injerto y global**

Las probabilidades acumuladas de supervivencia del injerto y global se estimarán mediante modelos semi-Márkov para captar correctamente las transiciones entre estados clínicos (por ejemplo, injerto funcionante, muerte y retransplante).

- **Presentación de datos descriptivos**

Las variables continuas normales se expresarán como media \pm error estándar (EE); si no se cumple normalidad, se presentarán como mediana e intervalos intercuartílicos (RIC).

Gráfico de Gantt



Consideraciones éticas

Este estudio se llevará a cabo de acuerdo con el protocolo, los principios de la Declaración de Helsinki de 1964, modificada por la 59ª Asamblea General de la WMA, Seúl, Corea del Sur, octubre de 2008; así como con todas las regulaciones relevantes, como ICH E6 Buenas Prácticas Clínicas, GDPR, HIPAA y las leyes nacionales locales que rigen la realización de estudios de investigación clínica. Nos comprometemos a respetar las recomendaciones propuestas por la Guía de Investigaciones en con seres humanos publicada por el Ministerio de Salud de la Nación (resolución 1480/11 con fecha de 13/09/2011), en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Ley 3301/09 sobre Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud con fecha del 26/11/2009) y las correspondientes a nivel nacional sobre la protección de datos personales (Ley 25.326). Este estudio de investigación no requiere consentimiento informado de acuerdo con la pauta 10 de CIOMS 2016: Modificaciones y dispensas del consentimiento informado. Al ser un estudio retrospectivo de recolección de datos de pacientes de la Unidad de Autoinmunidad del Hospital Italiano Buenos Aires que no involucra ningún riesgo para el paciente, no genera modificación de su manejo diagnóstico y/o terapéutico ni pone en riesgo la privacidad de su información, consideramos que no es necesario solicitar el mismo. Así mismo, debido a la naturaleza del estudio (es un estudio retrospectivo, registro de datos) y que recolectará datos de los pacientes de forma retrospectiva, desde hace más

de 20 años la toma del consentimiento resulta impracticable al margen que muchos pacientes, dado la naturaleza de la enfermedad habrán fallecido. Los datos no serán utilizados con fines comerciales. Los datos serán transferidos al centro coordinador en Canadá de forma anonimizada y de identificada. El acceso a la base de datos está codificado con clave personal del investigador principal, la misma no es compartida. Los datos del estudio serán recolectados por el equipo de investigación y provendrán de la base de datos de-identificada de pacientes atendidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires, solicitada a mesa de ayuda previamente para protocolo n° 5412 (Registro de trasplante hepático de adultos). Los datos incluyen: variables clínicas, resultados de los estudios y procedimientos realizados. Estos serán manejados en forma anónima y estarán incluidos en una base sin datos de identificación. El estudio posee una importancia fundamental para conocer más en profundidad la historia natural de la enfermedad, sus marcadores subrogantes de pronóstico a largo plazo, la efectividad de los tratamientos actuales y los más recientes instaurados.

Bibliografía

1. 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 Jan;156(1):96–107.e1.
2. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):394–419.
3. Li X, Peng J, Ouyang R, Yang Y, Yu C, Lin H. Risk factors for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2021 Mar;53(3):309–17.
4. Visseren T, Darwish Murad S. Recurrence of primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis and auto-immune hepatitis after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Apr;31(2):187–98.
5. Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, Wiesner RH. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Apr;10(4):720–6.
6. Corpechot C, Chazouillères O, Belnou P, Montano-Loza AJ, Mason A, Ebadi M, et al. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2020 Sep;73(3):559–65.
7. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology*. 2001 Jan;33(1):22–7.
8. Reyes-Cabello EA, Montaña-Loza AJ. Colangitis biliar primaria y su asociación con otras enfermedades autoinmunes en una cohorte mexicana. *Rev Gastroenterol Méx (Engl Ed)*. 2019 Apr;84(2):127–9.
9. Ayala-Sierra EF, Muñoz-Maya O, Guerrero-Pérez F, Cardona-Jaramillo M. Colangitis biliar primaria: caracterización de una cohorte retrospectiva. *Hepatología*. 2022 Jul 15;203–17.

10. Peters MG, Di Bisceglie AM, Kowdley KV, Flye NL, Luketic VA, Munoz SJ, et al. Differences between Caucasian, African American, and Hispanic patients with primary biliary cirrhosis in the United States. *Hepatology*. 2007 Sep;46(3):769–75.