

Artículo original

Comparación entre dos esquemas de inmunosupresión en pacientes con trasplante hepático en un hospital universitario en Medellín, Colombia

Comparison of two immunosuppressive regimens for liver transplant patients in a university hospital in Medellín, Colombia

Andrés Felipe Morales-Ortiz¹, Marco Antonio Luján-Ramos²,
Jorge Hernando Donado-Gómez³, Juan Ignacio Marín-Zuluaga⁴

Resumen

Introducción. El desarrollo de terapias inmunosupresoras en trasplante hepático ha sido uno de los aspectos fundamentales que ha permitido disminuir la presencia de rechazos y mejorar la supervivencia del injerto y de los pacientes. El presente estudio se hizo para conocer la efectividad de dos esquemas de tratamiento inmunosupresor en una cohorte de pacientes con trasplante hepático, entre 2006 y 2017, en un hospital universitario en Medellín, Colombia. **Metodología.** Se realizó un estudio observacional retrospectivo donde se compararon dos esquemas de tratamiento inmunosupresor con ciclosporina (CsA) y azatioprina (AZA) versus tacrolimus (TAC) y micofenolato (MMF). **Resultados.** Se incluyeron 147 pacientes al estudio, 79 mujeres y 68 hombres, con una mediana de edad de 55 años. La tasa de incidencia de rechazo agudo en el grupo CsA/AZA fue de 7,3 y para el grupo TAC/MMF fue de 13,8, con una razón de tasas de 0,53 (IC95%=0,31-0,89) por cada 100 personas/año, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$). No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la presencia de rechazo crónico, supervivencia del injerto o de los pacientes. Con respecto a los efectos adversos asociados al tratamiento, solo hubo diferencia significativa en una mayor presencia de diarrea en el grupo TAC/MMF. **Conclusión.** Solo se encontró diferencia significativa en cuanto a un número mayor de rechazos agudos en el grupo tratado con TAC/MMF. Estos hallazgos están en concordancia con la experiencia local, en la que en pacientes seleccionados se puede utilizar

¹ Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia. E-mail: afmorales@gmail.com.

² Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica. Clínica de la Costa. Barranquilla, Colombia.

³ Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Educación Médica, MSc en Epidemiología. Jefe de la Unidad de Investigaciones y Docencia, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴ Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático. Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

este esquema, con buenos resultados clínicos y menores costos para el sistema de salud. Hasta el momento, esta es la primera cohorte retrospectiva de Colombia y Latinoamérica que realiza una comparación, como la expuesta.

Palabras clave: trasplante de hígado, inmunosupresión, rechazo de injerto, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, ácido micofenólico.

Abstract

Introduction. The development of immunosuppressive therapies in liver transplantation has been one of the major contributing factors that have reduced the presence of rejections and improved graft and patient survival. The present study was conducted to determine the effectiveness of two immunosuppressive schemes in a cohort of liver transplant patients, between 2006 and 2017, at a university hospital in Medellín, Colombia. **Methodology.** A retrospective observational study was performed to compare two immunosuppressive treatment schemes with cyclosporine (CsA) and azathioprine (AZA) versus tacrolimus (TAC) and mycophenolate (MMF). **Results.** A total of 147 patients were included in the study, 79 women and 68 men, with a median age of 55 years. The incidence rate of acute rejection in the CsA/AZA group was 7.3 while in the TAC/MMF group was 13.8, with a rate ratio of 0.53 [95%CI=0.31-0.89] for every 100 person-year, this difference being statistically significant ($p=0.02$). There were no significant differences between the groups regarding the presence of chronic rejection, graft or patient survival. With respect to adverse effects associated with the treatment, there was only a significant difference in the presence of diarrhea in the TAC/MMF group. **Conclusion.** A significant difference was only found in terms of a higher number of acute rejections in the group treated with TAC/MMF. These findings are in agreement with local experience, in which this scheme can be used in selected patients, with good clinical results and lower costs for the health system. So far, this is the first retrospective study in Colombia and Latin America to make a comparison such as the one presented.

Keywords: liver transplantation, immunosuppression, graft rejection, cyclosporine, tacrolimus, azathioprine, mycophenolic acid.

Introducción

Las enfermedades del hígado son de distribución global y su prevalencia ha aumentado en los últimos 20 años [1]. Secundario a esto, se ha presentado un incremento en los casos de enfermedad hepática crónica terminal y hepatocarcinoma, y aunque menos común, también han aumentado los episodios de falla hepática aguda [2,3].

Desde 1983, el trasplante hepático (TH) fue aprobado como tratamiento para los pacientes con enfermedad hepática crónica terminal [4], y a pesar de los múltiples es-

fuerzos para mejorar el manejo médico de las complicaciones de la cirrosis hepática (CH), el trasplante es el único tratamiento definitivo disponible en este escenario [5].

Existen diversas enfermedades que pueden afectar crónicamente al hígado y progresar a CH. Entre las causas más comunes están las infecciones por el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, la enfermedad hepática alcohólica y la esteatohepatitis no alcohólica; esta última ha presentado un aumento importante en su incidencia durante las últimas décadas, principalmente en los países occidentales [6]. Adicionalmente, existen otras causas



menos frecuentes de enfermedad hepática crónica terminal, como son las enfermedades hepáticas inmuno-mediadas, las enfermedades colestásicas, las enfermedades metabólicas y la toxicidad hepática asociada al uso de medicamentos.

A medida que la enfermedad hepática crónica terminal avanza en el tiempo, los pacientes van desarrollando complicaciones asociadas, tales como encefalopatía hepática, ascitis recurrente (que puede llegar a ser refractaria a su manejo), peritonitis bacteriana espontánea, sangrado variceal de origen gastroesofágico, síndrome hepato-renal y síndrome hepato-pulmonar [7], siendo muchas de estas potencialmente mortales, y adicionalmente, marcan el pronóstico del paciente con hepatopatía crónica terminal a corto plazo [7]. A pesar de los avances en el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis, los pacientes presentan una calidad de vida reducida y una enfermedad que usualmente progresa a insuficiencia hepática y muerte [7].

Cada año, aproximadamente 5.000 pacientes reciben un TH, con supervivencias del 87% a un año, 78% a 3 años, y 73% a 5 años [8,9]. El desarrollo de la terapia inmunosupresora ha sido uno de los aspectos fundamentales en la evolución del TH, ya que ha permitido disminuir la presencia de rechazos y mejorar la supervivencia del injerto y de los pacientes [10,11]. Sin embargo, con la inmunosupresión se aumentó el riesgo de infección y malignidades, sumado a los efectos adversos específicos de cada medicamento [12-17]. Los protocolos de inmunosupresión actuales se han adaptado usando combinaciones de medicamentos con diferentes mecanismos de acción, usando dosis más bajas, pero sin perder inmunopotencia [9]. Los inhibidores de calcineurina son la columna vertebral de la inmunosupresión en TH, con el 97%

de los pacientes, tanto en Norteamérica como en Europa, recibéndolos en su manejo, siendo tacrolimus (TAC) el más utilizado, en el 90% de los casos [18]. Los antimetabolitos azatioprina (AZA) y micofenolato (MMF) son inhibidores de la síntesis de purinas, y de esta forma afectan la proliferación de los linfocitos T y B [19]. Se usan para la prevención y el tratamiento del rechazo del injerto, de forma combinada con los inhibidores de calcineurina [20]. Actualmente hay diferentes protocolos de inmunosupresión a nivel mundial; sin embargo, cada paciente con TH debe recibir un esquema de inmunosupresión adaptado a su condición particular [21].

En Colombia, en la cohorte de trasplante del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), se han reportado 2 estudios hasta el momento; el primero, de 2004 a 2010, incluyó 241 pacientes llevados a un primer trasplante hepático, con una supervivencia de 81% y 71% a 1 y 5 años, respectivamente [15]. El segundo reporte, de 2011 a 2016, incluyó 142 pacientes llevados a un primer trasplante hepático, con una supervivencia de 91% a 1 año, y de 80% a 5 años [16]. La inmunosupresión convencional, en ambos reportes, consistió en la administración de ciclosporina (CsA) o TAC, junto con AZA o MMF, y esteroides; estos últimos se suspendieron entre 3 a 6 meses después del procedimiento [15,16]. Con respecto al resto de la población latinoamericana, carecemos de datos claros sobre las características del manejo de los pacientes con diferentes esquemas de tratamiento inmunosupresor.

El presente estudio se hizo con el fin de conocer la efectividad de dos esquemas de tratamiento inmunosupresor en los pacientes trasplantados de hígado, para evaluar sus resultados y establecer posibilidades de mejoría en el futuro.

Metodología

El diseño del estudio fue de tipo observacional de cohorte retrospectiva. La población de estudio incluyó 147 pacientes con TH que recibieron manejo inmunosupresor con CsA/AZA versus TAC/MMF, el cual no fue modificado en el tiempo, con un seguimiento no inferior a 6 meses entre 2006 y 2017, en un hospital universitario en Medellín, Colombia. Se realizó la búsqueda en los registros de TH del hospital. Los criterios de inclusión fueron la permanencia dentro del mismo esquema inmunosupresor y el cumplimiento con el mínimo periodo de seguimiento establecido. Como criterio de exclusión se consideró la ausencia de datos clínicos, bioquímicos e histopatológicos en la historia clínica (figura 1). El protocolo de inmunosupresión incluyó un inhibidor de calcineurina (CsA o TAC) y un antimetabolito (AZA o MMF), y esteroides. Se realizaron ajustes posteriores a los esquemas según la evolución clínica de los pacientes.



Figura 1. Diagrama de flujo del estudio para la selección de pacientes.

Se midieron variables demográficas, clínicas, de laboratorio y de patología. La presencia de rechazo agudo y crónico fue definida según el reporte de las biopsias realizadas, usualmente con registro de la clasificación Banff [22]. La pérdida del injerto y la muerte se definieron según los registros de las valoraciones por TH, de acuerdo con la historia clínica, al igual que las complicaciones. Específicamente, la nefrotoxicidad se consideró presente a partir de un aumento de la creatinina de 0,3 mg/dL, con respecto al valor previo del paciente.

La recolección de los datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas del registro electrónico del hospital. Para asegurar la calidad de los datos y disminuir el riesgo de sesgo de información, el 10% de las historias clínicas se revisaron por duplicado entre los investigadores.

Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas como media y desviación estándar si seguían una distribución normal, o como mediana y rango intercuartil si no se ajustaban a una distribución normal, según la prueba de Shapiro-Wilk. Se estimó la tasa de incidencia de complicaciones así: número de pacientes con la complicación, dividido la sumatoria del tiempo de seguimiento de todos los pacientes. Se calculó la razón de tasas de incidencia (IRR, del inglés, *incidence rate ratio*) dividiendo la densidad de incidencia en los expuestos (grupo CsA/AZA), entre la densidad de incidencia de los no expuestos (grupo TAC/MMF) para los desenlaces de rechazo agudo y crónico, y muerte. Se calculó el *odds ratio* (OR) crudo bivariado, con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95%, para comparar entre los grupos la presencia de complicaciones como infecciones, diabetes, hipertensión arterial, nefrotoxicidad, neurotoxicidad y diarrea. Se

empleó el paquete estadístico Epidat 4.2 y Microsoft Excel.

Este estudio contó con la aprobación del comité de ética del HPTU; además, se siguieron las normas sobre los aspectos éticos de la investigación clínica, contenidas en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia, y se adhirió a los lineamientos de la Declaración de Helsinki, versión 2013, para la investigación en seres humanos.

Resultados

Entre enero 1 de 2006 y mayo 31 de 2017 se realizaron 395 trasplantes hepáticos, de los cuales 147 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, y entraron en el análisis del estudio; 79 mujeres y 68 hombres, con una mediana de edad de 55 años. El grupo con esquema inmunosupresor CsA/AZA fue de 85 pacientes, y el grupo TAC/MMF incluyó 62 pacientes. De los pacientes con antecedente de cirrosis previo al TH, los clasificados con Child-Pugh C fueron los más frecuentes en ambos grupos de tratamiento. Entre las etiologías más comunes de la enfermedad hepática pretrasplante, en ambos grupos, se encontraban las de origen autoinmune, el alcohol y la criptogénica (tabla 1).

Rechazo agudo y crónico

De los pacientes del grupo CsA/AZA, 32 (37,6%) presentaron por lo menos un episodio de rechazo agudo, en comparación con 19 (30,6%) en el grupo TAC/MMF; diferencia que no fue estadísticamente significativa ($p=0,37$) (tabla 2).

Los rechazos agudos fueron leves en 13 (40,6%) pacientes del grupo CsA/AZA y en 6 (31,6%) pacientes del TAC/MMF con un *odds ratio* (OR)=1,48 (intervalo de

confianza del 95% [IC95%]=0,44-4,90; $p=0,51$), moderados en 13 (40,6%) y 5 (26,3%) pacientes con un OR=1,91 (IC95%=0,55-6,62; $p=0,30$), y severos en 6 (18,8%) y 8 (42,1%) pacientes con un OR=0,31 (IC95%=0,08-1,13; $p=0,07$), respectivamente (figura 2).

Teniendo en cuenta que algunos pacientes presentaron 2 episodios de rechazo agudo, 7 (8,2%) del grupo CsA/AZA y 3 (4,8%) del grupo TAC/MMF, se calculó la tasa de incidencia teniendo en cuenta el número total de rechazos agudos presentados en ambos grupos, y el tiempo total de seguimiento de cada paciente. En el grupo CsA/AZA ocurrieron 39 rechazos y en el grupo TAC/MMF se presentaron 22 rechazos (tabla 3); el tiempo total de seguimiento fue de 534 años y 159 años, respectivamente. La tasa de incidencia en el grupo CsA/AZA fue de 7,3 y de 13,8 en el grupo TAC/MMF, con una razón de tasas de 0,53 (IC95%=0,31-0,89) por cada 100 personas/año, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$).

En los pacientes que presentaron rechazo agudo, el manejo para el grupo CsA/AZA fue vigilar la evolución en el 18,8%, hacer un ajuste inmunosupresor en el 12,5%, y reciclaje con esteroides en el 68,7%. En el grupo TAC/MMF se vigiló la evolución en el 21,1%, se realizó ajuste inmunosupresor en el 26,3%, y reciclaje con esteroides en el 52,6%. No hubo diferencias significativas al comparar estos valores entre los grupos (tabla 4).

El rechazo crónico se presentó en 3 (3,5%) pacientes del grupo CsA/AZA y en 1 (1,6%) paciente del grupo TAC/MMF; no se observaron diferencias significativas en las tasas de incidencia al comparar ambos grupos (tabla 5).

Tabla 1. Características de los pacientes.

	CsA/AZA (n=85)	TAC/MMF (n=62)
Edad, mediana (RIC)	54 (46-59,5)	56 (44,7-61)
Sexo		
Femenino	47 (55,3%)	32 (51,6%)
Masculino	38 (44,7%)	30 (48,4%)
Child-Pugh pretrasplante		
A	17 (20%)	13 (15,3%)
B	28 (32,9%)	10 (11,8%)
C	29 (34,1%)	25 (29,4%)
No aplica	11 (12,9%)	14 (16,5%)
Etiología pretrasplante		
Autoinmune	20 (24,7%)	12 (14,1%)
Hepatitis B	11 (12,9%)	2 (2,4%)
Alcohol	14 (16,5%)	12 (14,1%)
Criptogénica	10 (11,8%)	9 (10,6%)
Hepatitis C	7 (8,2%)	4 (4,7%)
NASH	5 (5,9%)	4 (4,7%)
Falla hepática aguda	5 (5,9%)	8 (9,4%)
Otras	13 (15,3%)	11 (12,9%)
Creatinina, mediana (RIC)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-1,0)

CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina; TAC: tacrolimus; MMF: micofenolato; RIC: rango intercuartil; NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

Efectos adversos asociados al tratamiento inmunosupresor

Infecciones

Del grupo CsA/AZA, 25 (30,9%) pacientes presentaron infección postrasplante, en tanto que del grupo TAC/MMF fueron 12 (19,6%) pacientes. Este hallazgo no tuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,16$). Entre las causas más frecuentes de infección en el grupo CsA/AZA, se presentaron colangitis en 8 pacientes, compromiso por citomegalovirus (CMV) en 4, e infección urinaria y herpes

zóster en 2 pacientes, cada una. En el grupo TAC/MMF, la infección más frecuente fue por CMV en 6 pacientes, y criptococosis en 2 casos.

Nefrotoxicidad

En el grupo CsA/AZA, la creatinina pretrasplante en promedio fue de 0,84 mg/dL y en el grupo TAC/MMF fue de 0,97 mg/dL. La nefrotoxicidad, entendida como lesión renal aguda, estuvo presente en 23 (27%) pacientes en el grupo CsA/AZA y en 18 (29%) pacientes en el grupo TAC/MMF.



Tabla 2. Rechazos y efectos adversos en los pacientes.

Variable	CsA/AZA	TAC/MMF	OR (IC95%)	p
Pacientes (n)	85	62		
Rechazo agudo ≥1 episodio	32 (37,6%)	19 (30,6%)	1,36 (0,68-2,73)	0,37
Rechazo crónico	3 (3,5%)	1 (1,6%)	2,23 (0,22-21,9)	0,48
Infecciones	25 (29,4%)	12 (19,4%)	1,73 (0,79-3,80)	0,16
Diabetes	6 (7,1%)	7 (11,3%)	0,59 (0,19-1,87)	0,37
Hipertensión arterial	2 (2,4%)	2 (3,2%)	0,72 (0,09-5,27)	0,74
Nefrotoxicidad	23 (27,1%)	18 (29%)	0,90 (0,43-1,87)	0,79
Neurotoxicidad	2 (2,4%)	0 (0%)	2,24 (0,22-22,0)	0,22
Diarrea	0 (0%)	6 (9,7%)	0,09 (0,01-0,79)	0,003
Muerte	7 (8,2%)	1 (1,6%)	5,47 (0,65-45,6)	0,08

CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina; TAC: tacrolimus; MMF: micofenolato.

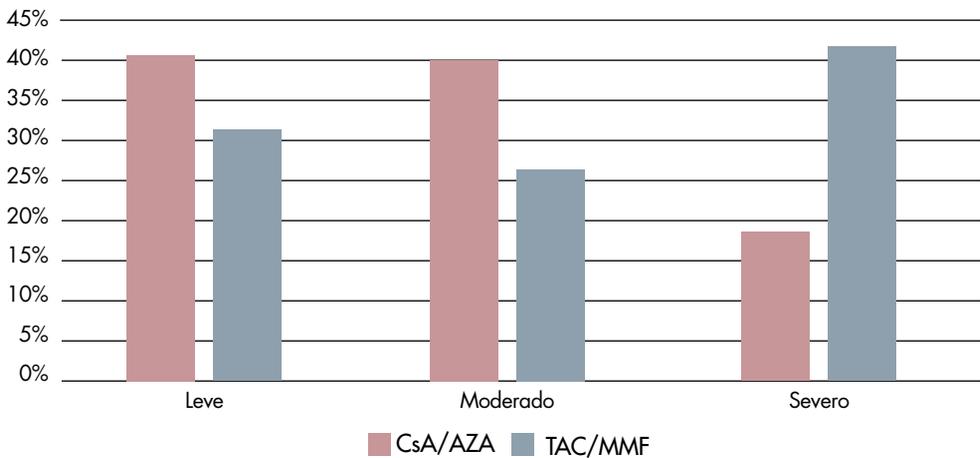


Figura 2. Proporción de la severidad del rechazo agudo. CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina; TAC: tacrolimus; MMF: micofenolato.

Hipertensión arterial y diabetes

La hipertensión arterial postrasplante se presentó en 2 pacientes en cada uno de

los grupos; diabetes mellitus en 6 (7,6%) y 7 (11,5%) pacientes en el grupo CsA/AZA y en el grupo TAC/MMF, respectivamente.

Tabla 3. Razón de las tasas de incidencia del rechazo agudo.

Grupo	Rechazos agudos totales	Tiempo seguimiento (años)	Tasa de incidencia (100 personas/año)	Razón de tasas (IC95%)	p
CsA/AZA	39	534	7,3	0,53 (0,31-0,89)	0,02
TAC/MMF	22	159	13,8		

CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina; TAC: tacrolimus; MMF: micofenolato.

Tabla 4. Manejo de los pacientes con rechazo agudo.

	CsA/AZA	TAC/MMF	OR (95%IC)	p
Observar	6 (18,8%)	4 (21,1%)	0,86 (0,21-3,56)	0,84
Ajuste	4 (12,5%)	5 (26,3%)	0,40 (0,09-1,72)	0,21
Reciclaje	22 (68,7%)	10 (52,6%)	1,98 (0,61-6,38)	0,24

CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina; TAC: tacrolimus; MMF: micofenolato.

Tabla 5. Razón de las tasas de incidencia de rechazo crónico.

Grupo	Rechazos crónicos	Tiempo seguimiento (años)	Tasa de incidencia (100 personas/año)	Razón de tasas (IC95%)	p
CsA/AZA	3	544	0,5	0,88 (0,07-46,6)	0,87
TAC/MMF	1	161	0,6		

CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina; TAC: tacrolimus; MMF: micofenolato.

Diarrea

Solo estuvo presente en 6 pacientes del grupo TAC/MMF. Fue el único efecto adverso relacionado con la terapia inmunosupresora con una diferencia estadísticamente significativa documentada entre los dos grupos ($p=0,003$) (tabla 2).

Neurotoxicidad

No se presentó de forma frecuente en los grupos en estudio, solo se documentaron 2 casos en el grupo CsA/AZA.

Pérdida del injerto y muerte

No hubo pacientes en ninguno de los grupos estudiados que tuvieran pérdida del injerto. Además, no hubo diferencias significativas en las tasas de incidencia comparando la mortalidad entre ambos grupos (tabla 6).

Discusión

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de cohorte donde se comparó un grupo de pacientes que recibió



Tabla 6. Razón de las tasas de incidencia de muerte.

Grupo	Muertes	Tiempo seguimiento (años)	Tasa de incidencia (100 personas/año)	Razón de tasas (IC95%)	p
CsA/AZA	7	556	1,25	2,02	0,56
TAC/MMF	1	161	0,6	(0,26-91,3)	

CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina; TAC: tacrolimus; MMF: micofenolato.

CsA más AZA, con otro grupo que recibió TAC más MMF, con el fin de evaluar si había diferencias en los desenlaces como rechazo y efectos adversos asociados al tratamiento. Es conocido en la literatura que el manejo con TAC o con CsA presenta una supervivencia similar, tanto del paciente como del injerto, pero con menor presencia de rechazos agudos y de rechazos resistentes a esteroides en los pacientes tratados con TAC [10,11,23-25]. También se ha descrito mayor incidencia de rechazo agudo y rechazo resistente a esteroides en los pacientes con AZA versus MMF, en grupos recibiendo en su mayoría el mismo inhibidor de calcineurina [20].

Si bien se parte del análisis de una cohorte retrospectiva y seleccionada, en este estudio se encontró que no hay diferencias en términos de rechazo crónico, supervivencia del injerto o supervivencia del paciente entre ambos grupos. Sin embargo, al comparar las tasas de incidencia se encontró que hubo mayor número de rechazos agudos en el grupo TAC/MMF que en el grupo CsA/AZA, hallazgo estadísticamente significativo, con una razón de tasas que indica que por cada episodio de rechazo agudo en el grupo TAC/MMF, se presentaron 0,53 rechazos en el grupo CsA/AZA. Previamente en la literatura se habían comparado subgrupos similares, sin diferencias significativas en cuanto a rechazo agudo [26]. No encontramos estudios previos que reportaran

comparaciones similares en Colombia o en el resto de Latinoamérica.

La presencia de infecciones fue proporcionalmente mayor en el grupo CsA/AZA que en el grupo TAC/MMF, pero como ya fue descrito, sin diferencias estadísticamente significativas; hallazgo en relación con lo previamente descrito por otros autores [10,20]. En el presente estudio, en el grupo CsA/AZA la causa más frecuente de infección fue de origen bacteriano, seguida por el compromiso de origen viral, hallazgo en relación con lo descrito por Vera y colaboradores [17] en otro centro de TH del país; sin embargo, el foco del compromiso bacteriano en esa cohorte fue en primer lugar la bacteriemia, seguida de la infección del tracto urinario, y luego la de hígado y vía biliar. En nuestro estudio, el foco infeccioso más frecuente en el grupo CsA/AZA fue la colangitis con o sin bacteriemia documentada.

La nefrotoxicidad ha sido descrita previamente asociada al uso de inhibidores de calcineurina [27], y se ha reportado en algunos estudios mayor frecuencia en los grupos que recibieron TAC [10,11]. En nuestro estudio, la presencia de nefrotoxicidad fue del 27% en el grupo CsA/AZA y de 29% en el grupo TAC/MMF, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Con respecto a la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y neuro-

toxicidad, no se documentaron de forma frecuente ni hubo diferencias significativas entre los grupos. En la literatura está descrito que estas complicaciones postrasplante se asocian al uso del inhibidores de calcineurina, y se presentan de forma más frecuente con el uso de TAC [10, 11]. Previamente, en otra cohorte de TH en el mismo hospital universitario, analizada entre 2005 y 2013, se describió la presencia de hipertensión arterial en el 46,9% de los pacientes trasplantados después de un 1 año, y en el 59,7% a los 3 años [28]; esta diferencia con los resultados en nuestro estudio podría ser debida a un subregistro en las historias clínicas y/o a que en esta ocasión se analizó un subgrupo de la cohorte total incluida en el estudio previo, que cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión descritos.

Con respecto a la presencia de diarrea, se encontró que hubo diferencia significativa entre ambos grupos, con 6 casos en el grupo que recibió TAC/MMF, en tanto que en el grupo CsA/AZA no hubo ningún reporte. Este efecto adverso ha sido descrito con mayor frecuencia en relación con los antimetabolitos, principalmente MMF (hasta en un 20%); sin embargo, Weisner y colaboradores [20] realizaron un ensayo clínico aleatorizado comparando AZA y MMF, encontrando una incidencia de diarrea sin diferencias significativas entre ambos grupos (49,8% versus 51,3%, respectivamente).

Finalmente, no se documentaron diferencias en la mortalidad entre ambos grupos ni ningún paciente incluido presentó pérdida del injerto. En la literatura está descrito que los pacientes que reciben TAC, comparados con los que reciben CsA, presentan menos pérdida del injerto y mortalidad [10, 11, 23, 24]; esta diferencia con nuestros hallazgos pudiera ser explicada por los criterios de inclusión aplicados para el

grupo que se evaluó, y por el tamaño de la población estudiada.

Conclusión

Al comparar los pacientes que recibieron esquema de inmunosupresión con TAC/MMF versus CsA/AZA, en este subgrupo de la cohorte de pacientes de TH de un centro hospitalario de referencia, no se encontraron diferencias para la presencia de rechazo crónico, supervivencia del injerto, mortalidad ni efectos adversos asociados al tratamiento inmunosupresor, con excepción de diarrea. Con respecto al rechazo agudo, se encontró diferencia significativa a favor de menos rechazos agudos en el grupo CsA/AZA. Estos hallazgos están en concordancia con la experiencia local, en la que en pacientes seleccionados se puede utilizar el esquema de CsA/AZA con buenos resultados clínicos y menores costos para el sistema de salud; sin embargo, difieren de lo descrito en la literatura mundial, donde se reporta en estudios controlados aleatorizados y en metaanálisis, que TAC presenta un mejor perfil de eficacia, aunque mayor presencia de diabetes de inicio postrasplante y neurotoxicidad [24, 29]. Hasta el momento, esta es la primera cohorte retrospectiva de Colombia y Latinoamérica que realiza una comparación como la expuesta.

Referencias

1. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology* 2015; 149:1731-1741. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.045>.
2. Flemming J, Dewit Y, Mah J, Saperia J, Groome P, Booth C. Incidence of cirrhosis in young birth cohorts in Canada from 1997 to 2016: a retrospective population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 4:217-226. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30339-X).



3. **Li B, Zhang C, Zhan YT.** Nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis: A review of its epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;2018:2784537. <https://doi.org/10.1155/2018/2784537>.
4. **National Institute of Health Consensus Statement.** Liver Transplantation 1983;4:1-5. Acceso 15 de febrero de 2020. Disponible en <https://consensus.nih.gov/1983/1983livertransplantation036html.htm>.
5. **Alqahtani SA.** Update in liver transplantation. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:230-238. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3283527f16>.
6. **Vernon G, Baranova A, Younossi ZM.** Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>.
7. **European Association for the Study of the Liver (EASL).** Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
8. **U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation.** Annual report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant data 1999-2008. Rockville M: U.S. Department of Health and Human Services; 2009. Acceso 23 de febrero de 2020. Disponible en https://srrr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2018_ADR_Preview.aspx.
9. **European Association for the Study of the Liver (EASL).** Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-485. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>.
10. **U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group.** A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:1110-1115. <https://doi.org/10.1056/nejm199410273311702>.
11. **Neuhaus P, Pichlmayr R.** Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet* 1994;344:423-428.
12. **Woodruff M.** Immunosuppression and its complications. *Proc R Soc Med* 1969;62:411-416.
13. **Sterneck M, Wiesner R, Ascher N, Roberts J, Ferrell L, Ludwig J, et al.** Azathioprine hepatotoxicity after liver transplantation. *Hepatology* 1991;14:806-810. <https://doi.org/10.1002/hep.1840140511>.
14. **Choudhary NS, Saigal S, Shukla R, Kotecha H, Saraf N, Soin AS.** Current status of immunosuppression in liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:150-158. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.04.005>.
15. **Santos O, Londoño M, Marín J, Muñoz O, Mena Á, Guzmán C, et al.** An experience of liver transplantation in Latin America: a medical center in Colombia. *Colomb Med (Cali)* 2015;46:8-13.
16. **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>.
17. **Vera A, Contreras F, Guevara F.** Incidence and risk factors for infections after liver transplant: single-center experience at the University Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. *Transplant Infectious Disease* 2011;13:608-615. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00640.x>.
18. **Wiesner RH, Fung JJ.** Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17 (Suppl 3):S1-9. <https://doi.org/10.1002/lt.22410>.
19. **Fung J, Kelly D, Kadry Z, Patel-Tom K, Eghtesad B.** Immunosuppression in liver transplantation: beyond calcineurin inhibitors. *Liver Transpl* 2005;11:267-280. <https://doi.org/10.1002/lt.20373>.
20. **Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmaid S, Langnas A, Punch J, et al.** A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients.

- Liver Transpl 2001;7:442-450. <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.23356>.
21. **Moini M, Schilsky ML, Tichy EM.** Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol* 2015;7:1355-1368. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i10.1355>.
 22. **Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al.** 2016 Comprehensive update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2016;16:2816-2835. <https://doi.org/10.1111/ajt.13909>.
 23. **McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL.** Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1578-1585. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01360.x>.
 24. **Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL.** Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Cd005161. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005161.pub2>.
 25. **Glanemann M, Klupp J, Langrehr JM, Schröer G, Platz KP, Stange B, et al.** Higher immunosuppressive efficacy of mycophenolate mofetil in combination with FK 506 than in combination with cyclosporine A. *Transplant Proc* 2000;32:522-523. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(00\)00872-1](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(00)00872-1).
 26. **Ziolkowski J, Paczek L, Niewczas M, Senatorski G, Oldakowska-Jedynak U, Wyzgal J, et al.** Effect of immunosuppressive regimen on acute rejection and liver graft function. *Transplant Proc* 2003;35:2281-2283. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(03\)00794-2](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(03)00794-2).
 27. **Remuzzi G, Bertani T.** Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1989;13:261-272. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(89\)80032-0](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(89)80032-0).
 28. **Nieto-Ríos JF, Serna-Higuaita LM, Vélez-Rivera JD, Giraldo-Salazar HA, Vélez-Morales JF, Pérez-Guerra V, et al.** Enfermedad renal crónica en pacientes trasplantados de hígado en el Hospital Pablo Tobón Uribe 2005-2013. *Rev Colomb Gastroenterol* 2015;30:399-406.
 29. **Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, Pollock RF.** Systematic review and meta-analysis of tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression after liver transplant. *PLOS ONE* 2016;11:e0160421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160421>.

