

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura: Trasplante Hepático

“Morbilidad postrasplante y tratamiento a largo plazo”

Ignacio Herrero

Clínica Universidad de Navarra



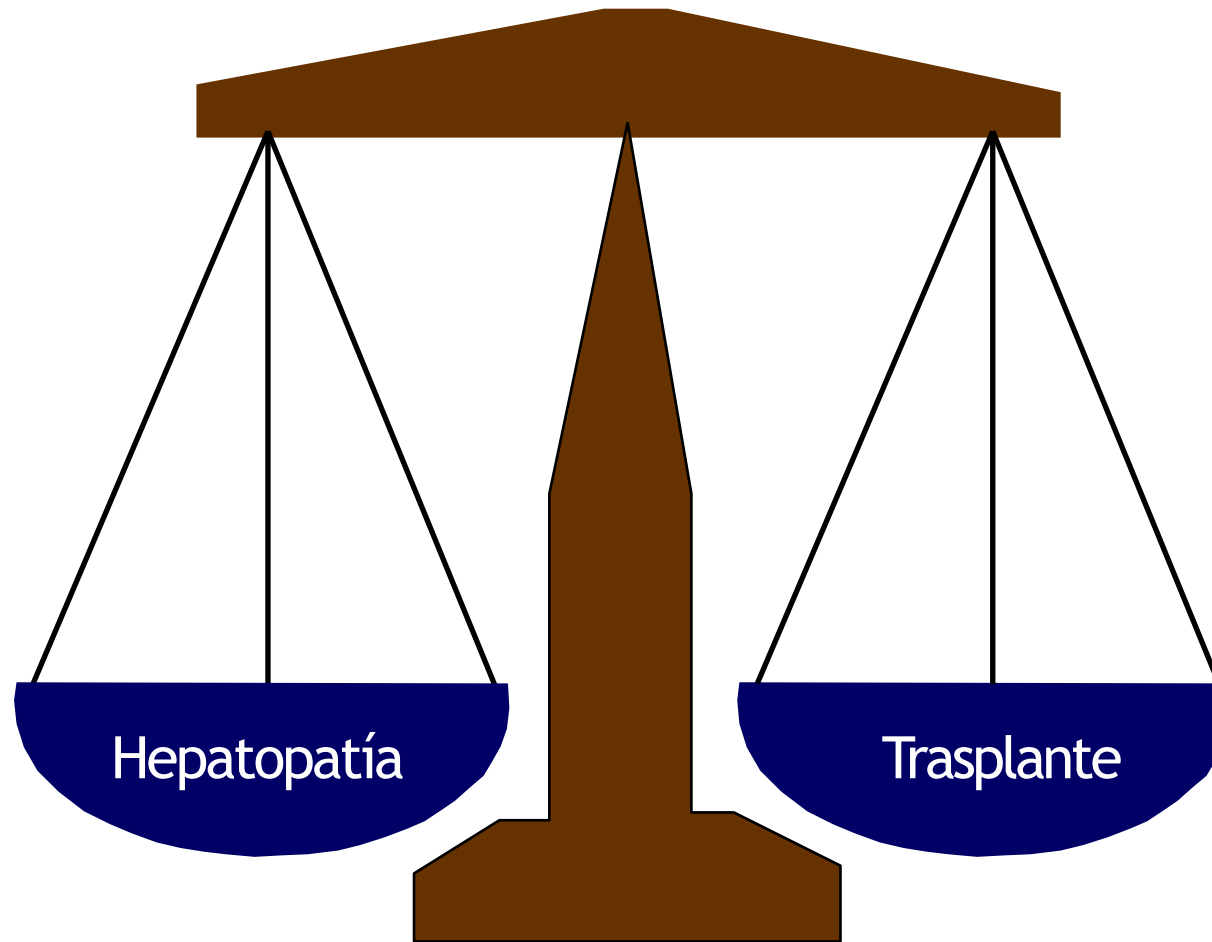
Clínica
Universidad
de Navarra



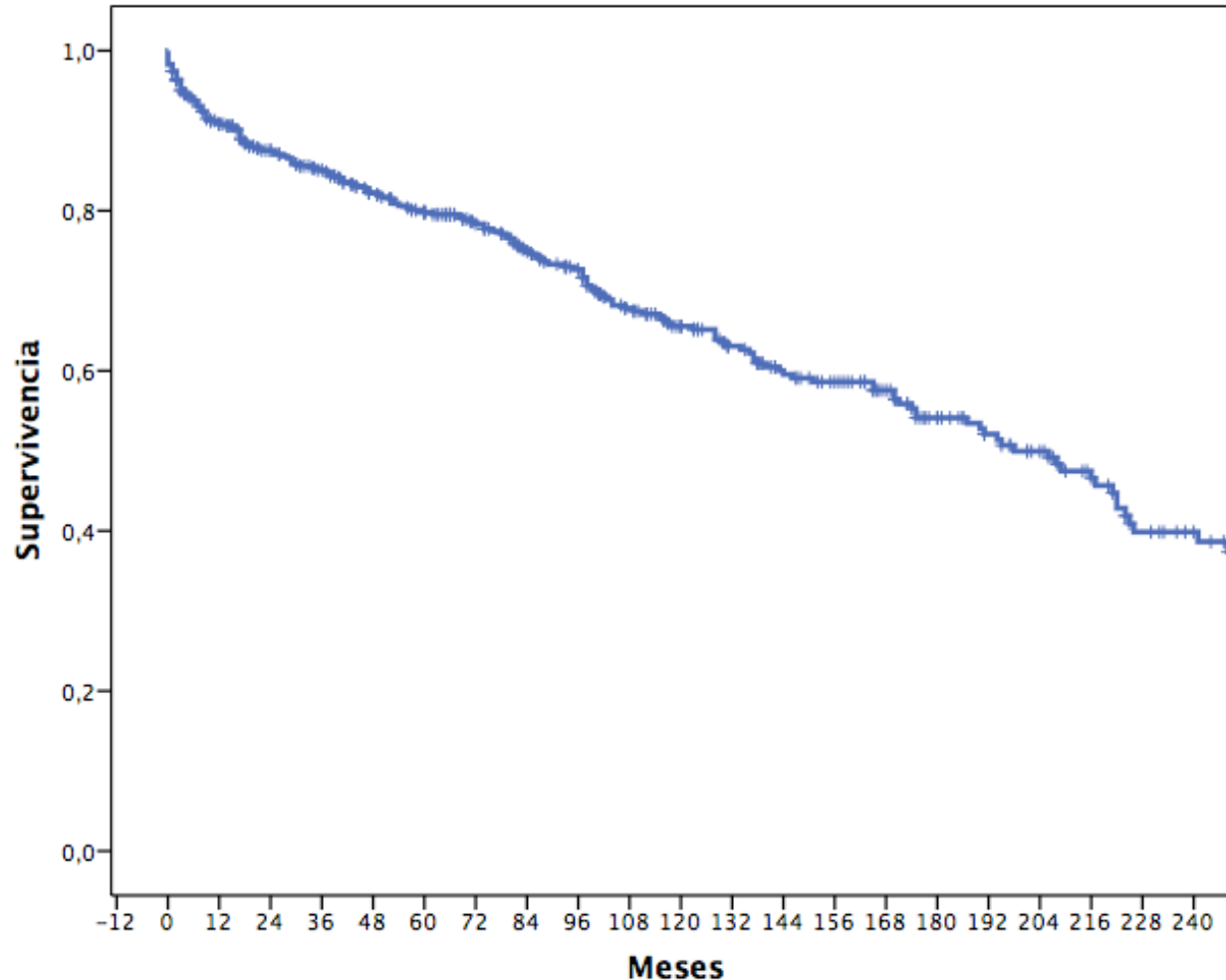
Objetivos

- Conocer las principales causas de morbilidad y mortalidad tardías no hepáticas
 - Prevalencia
 - Factores de riesgo
 - Manejo

El trasplante hepático, otra enfermedad



Supervivencia trasplante hepático (1990-2015)



465 pacientes

1 año: 90.8%

5 años: 79.8%

10 años: 65.6%

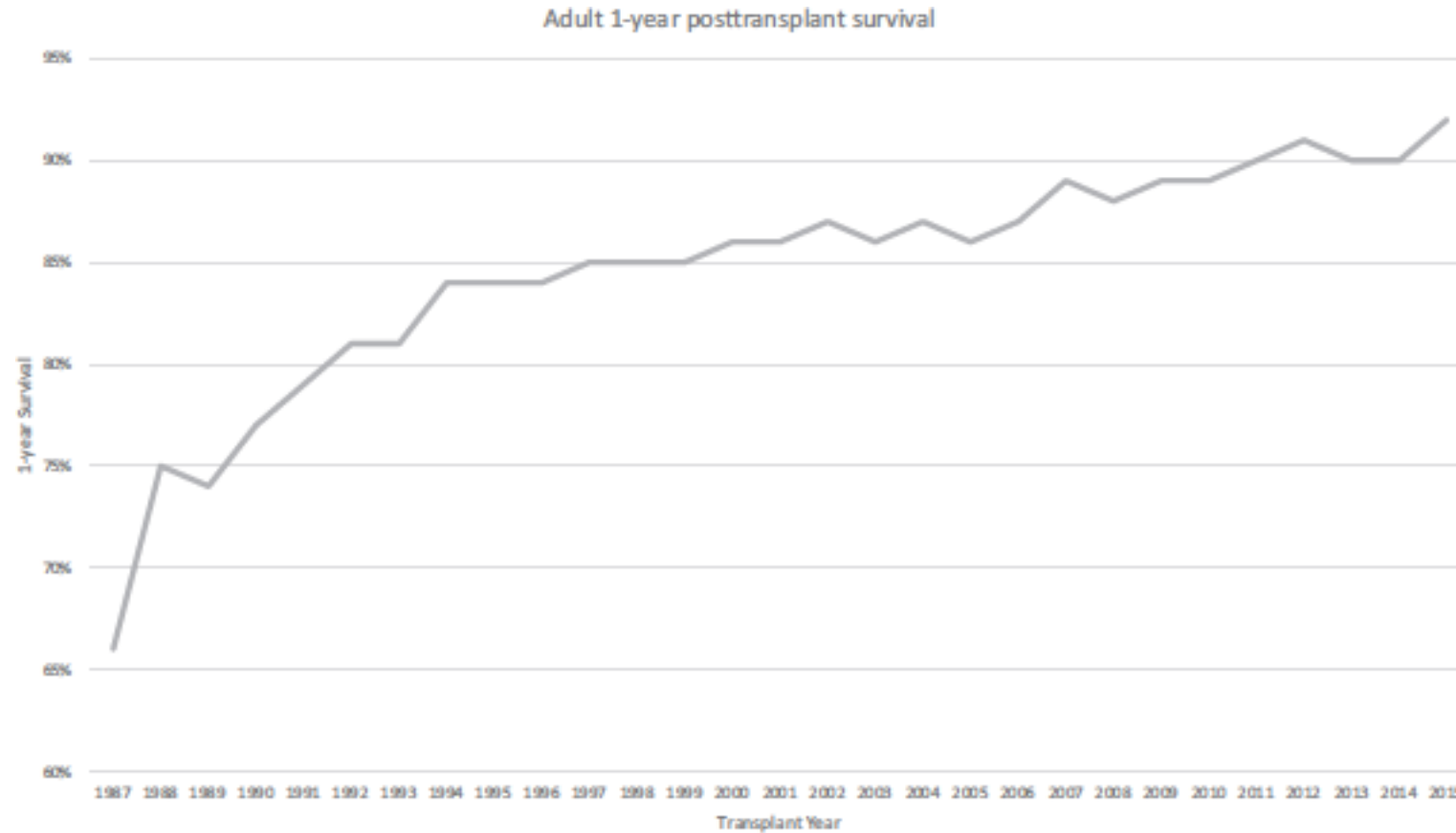
20 años: 39.9%



Clínica
Universidad
de Navarra

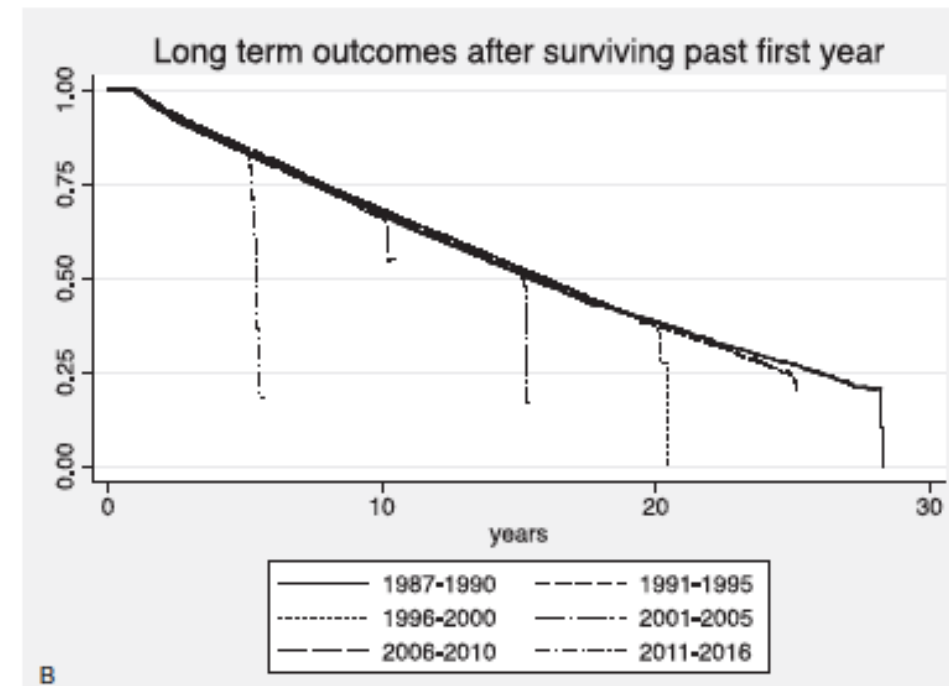
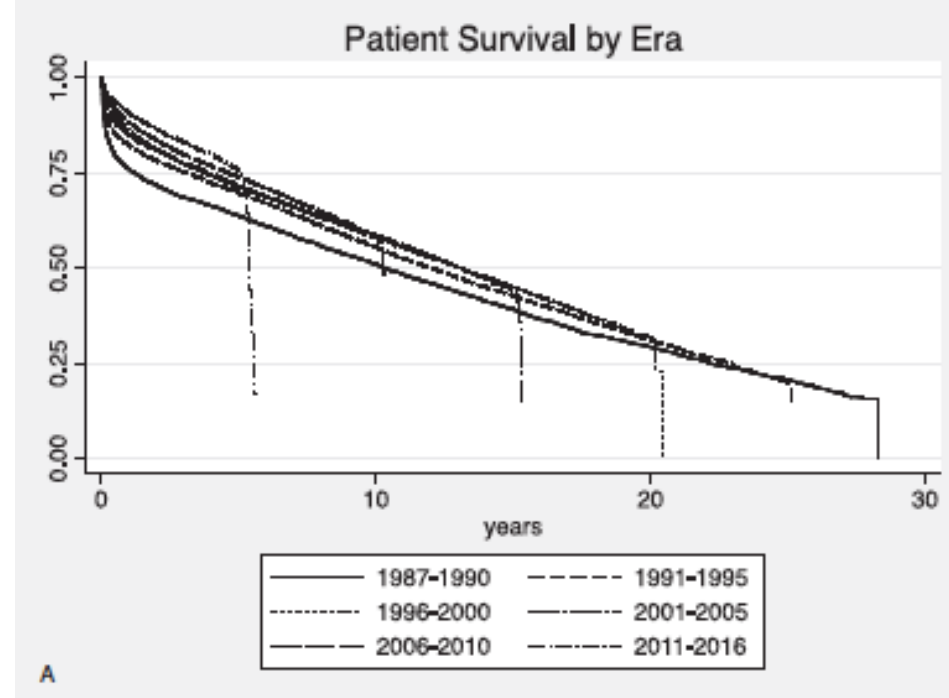
Evolución de la supervivencia 1 año post-TH

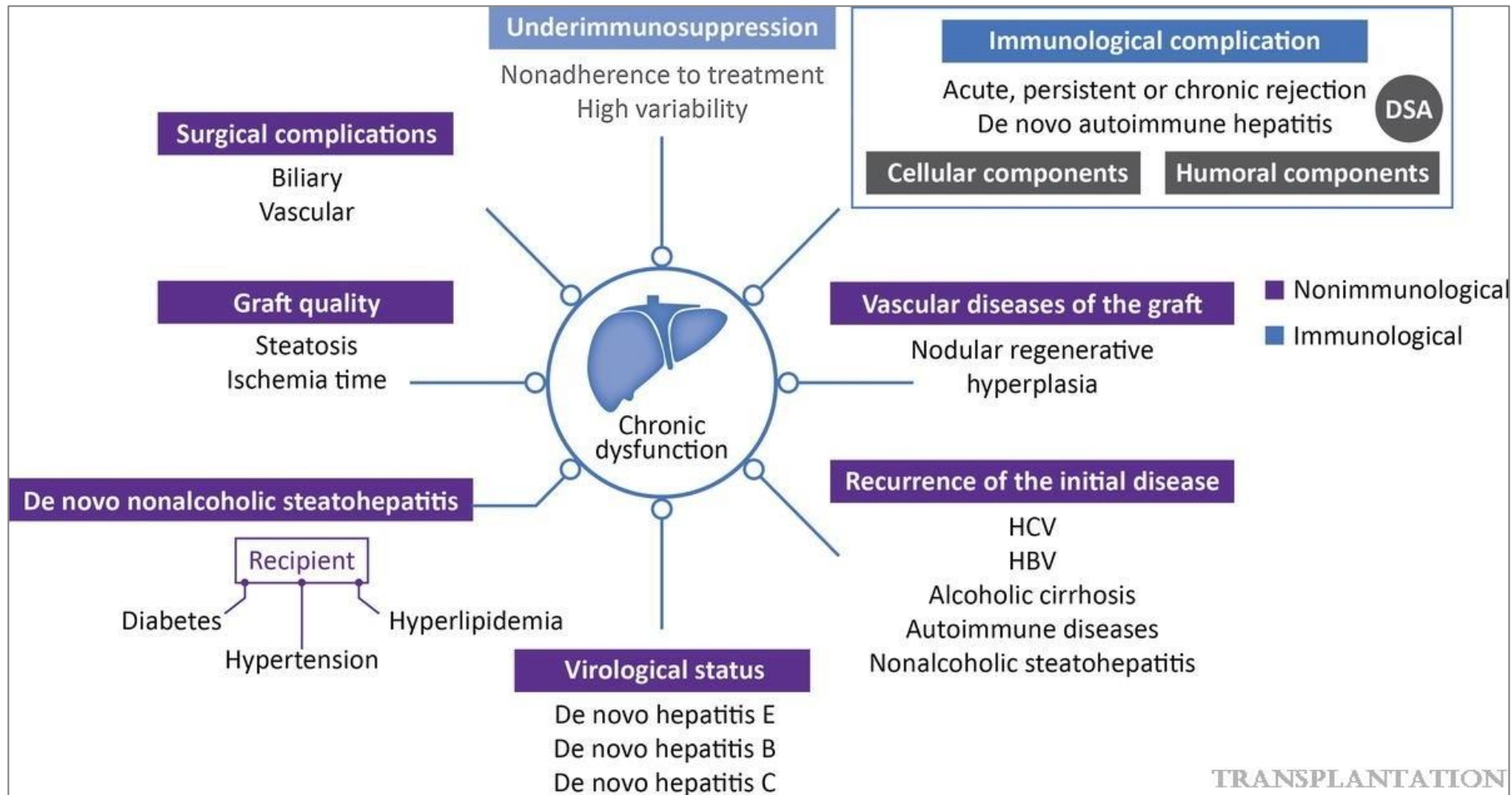
N=111.568



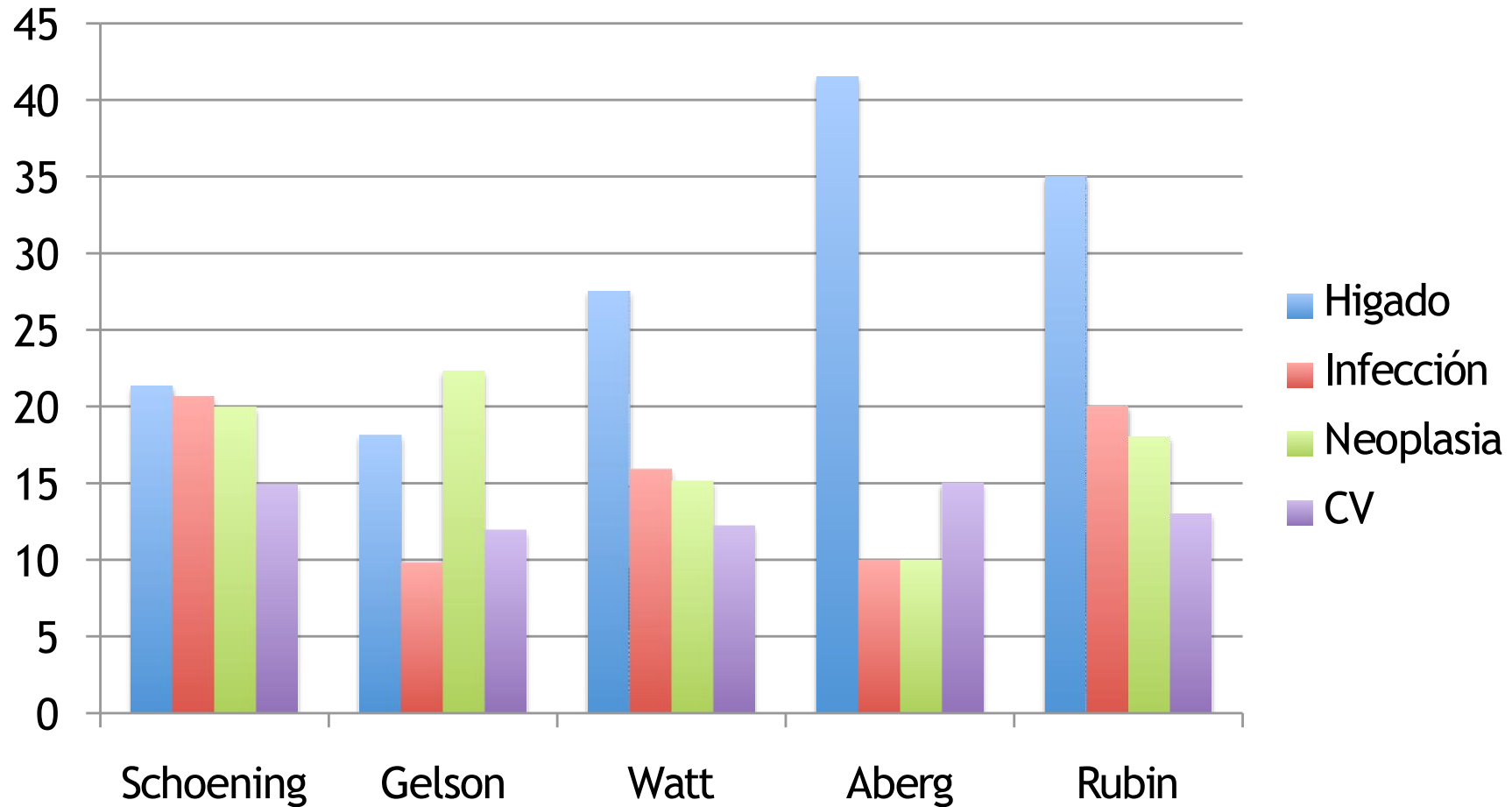
Evolución de la supervivencia tras el 1º año post-TH

N=111.568





Causas de mortalidad tardía post-TH



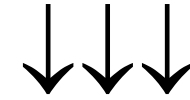
Schoening AJT 2013. Gelson Transplantation 2011. Watt AJT 2011.
Aberg Hepatology 2014. Rubin Transplant Int 2013.

Esquema

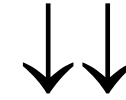
- Enfermedad ósea
- Enfermedad renal
- Síndrome metabólico. Patología CV
- Neoplasias *de novo*

Repercusión de inmunosupresores sobre masa ósea

Esteroides



Ciclosporina



Tacrolimus



Micofenolato mofetil

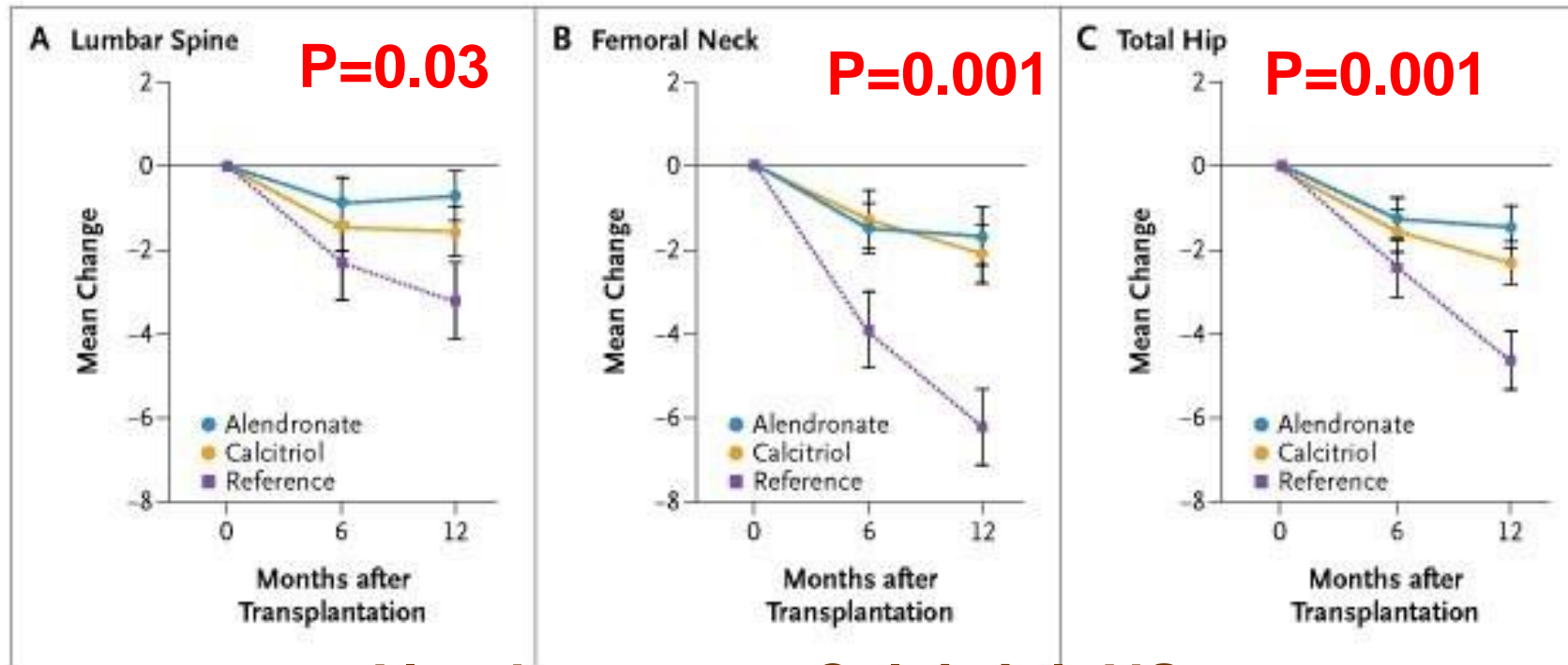


Sirolimus/Everolimus



Bisfosfonatos y calcitriol reducen la pérdida de masa ósea (TC)

Alendronato (10 mg/día). N=74 6.8% fracturas
Calcitriol (0.5 µg/día). N = 75. 3.6% fracturas **P=NS**
Referencia: N = 27. 13.6% fracturas



Alendronato vs Calcitriol: NS

Shane. N Eng J Med 2004;350:767.

Recomendaciones para evitar osteoporosis en TH

- DMO cada 2-3 años (anual si osteopenia)
- Interrupción precoz de esteroides
- Ingesta adecuada de calcio (1000-1200 mg/día; calciuria: 200-300 mg/día)
- 25-OH vitamina D: 30 ng/ml (suplementos: 400-1000 IU/día)
- Valorar bisfosfonatos

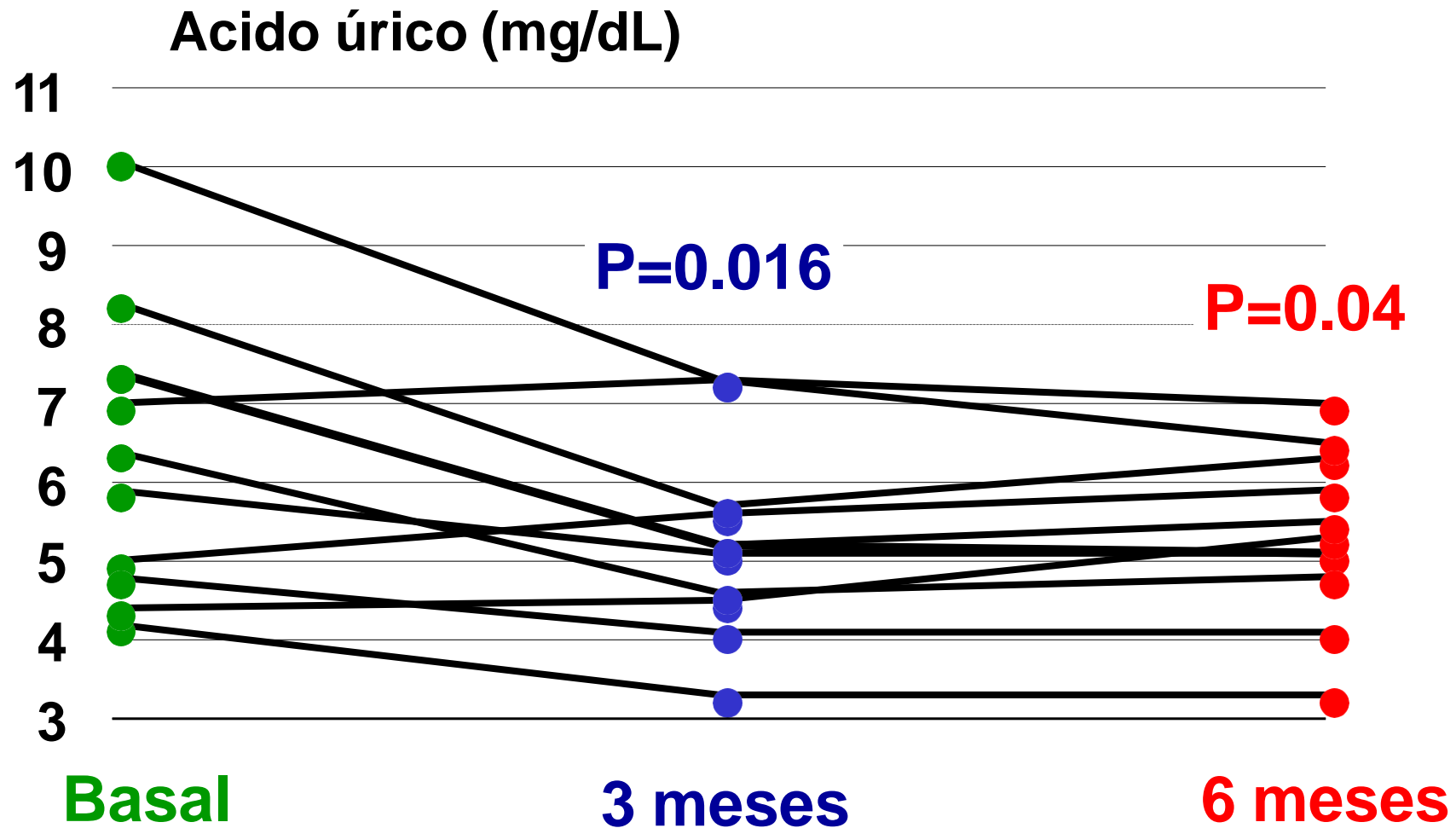
Osteonecrosis

Localización	Cadera Rodilla, codo, tobillo
Presentación	Dolor (aumenta con carga)
Factores de riesgo	Corticoides (SRL/EVL)
Diagnóstico	RM / Gammagrafía
Tratamiento	Analgesia Descompresión medular/ injerto Prótesis articular

Hiperuricemia y gota en TOS

	Hiperuricemia	Gota
Trasplante renal	35-85%	2-30%
Trasplante cardiaco	50-100%	10-30%
Trasplante hepático	35-85%	2-10%

Sustitución de ICN por MMF en hiperuricemia



Esquema

- Enfermedad ósea
- **Enfermedad renal**
- Síndrome metabólico. Patología CV
- Neoplasias *de novo*

Causas de insuficiencia renal tras el TH

Enfermedades renales
asociadas a enfermedad hepática

Otras enfermedades
renales pre-Tx

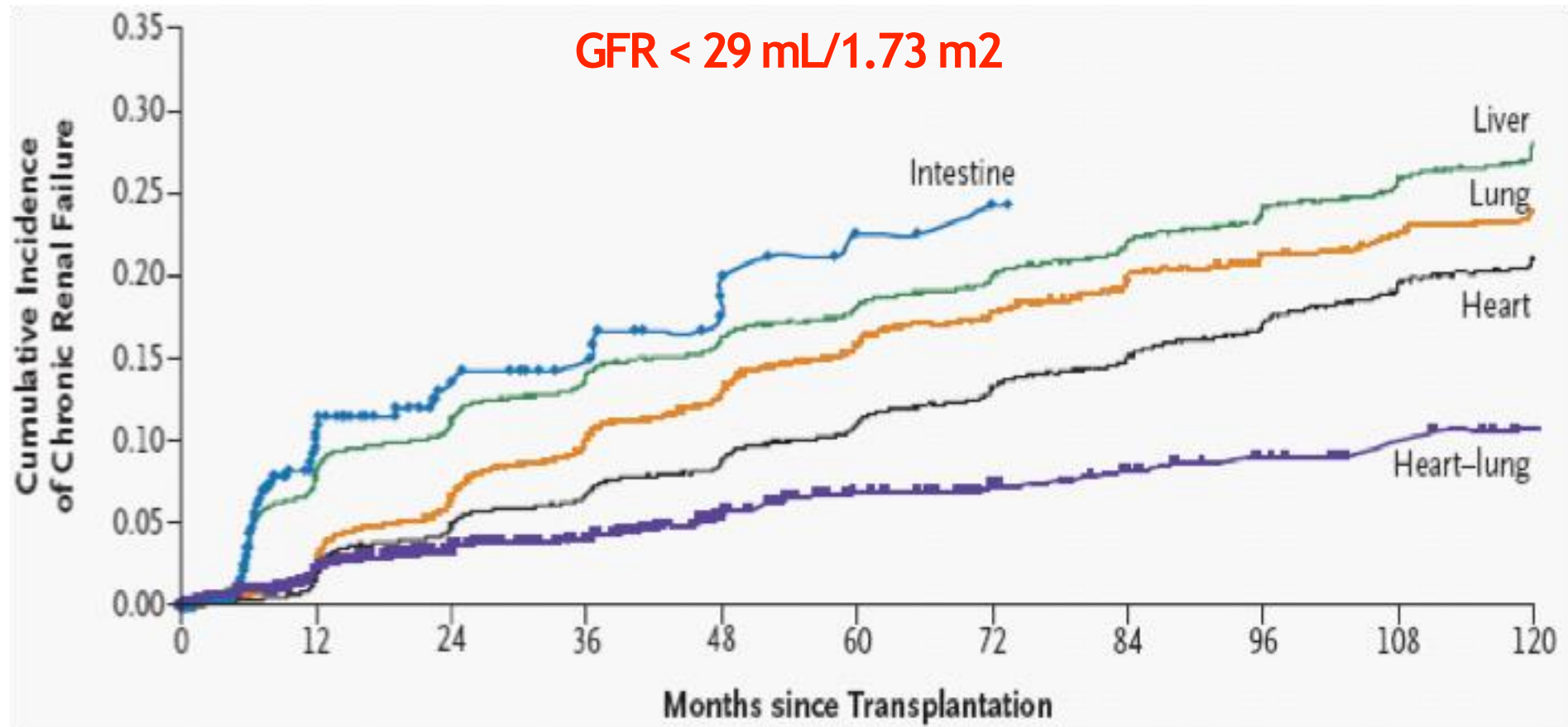
Insuficiencia renal

Otros
(DM, HTA,...)

Nefrotóxicos

IR perioperatoria

¿Es frecuente la IR tras el TH?



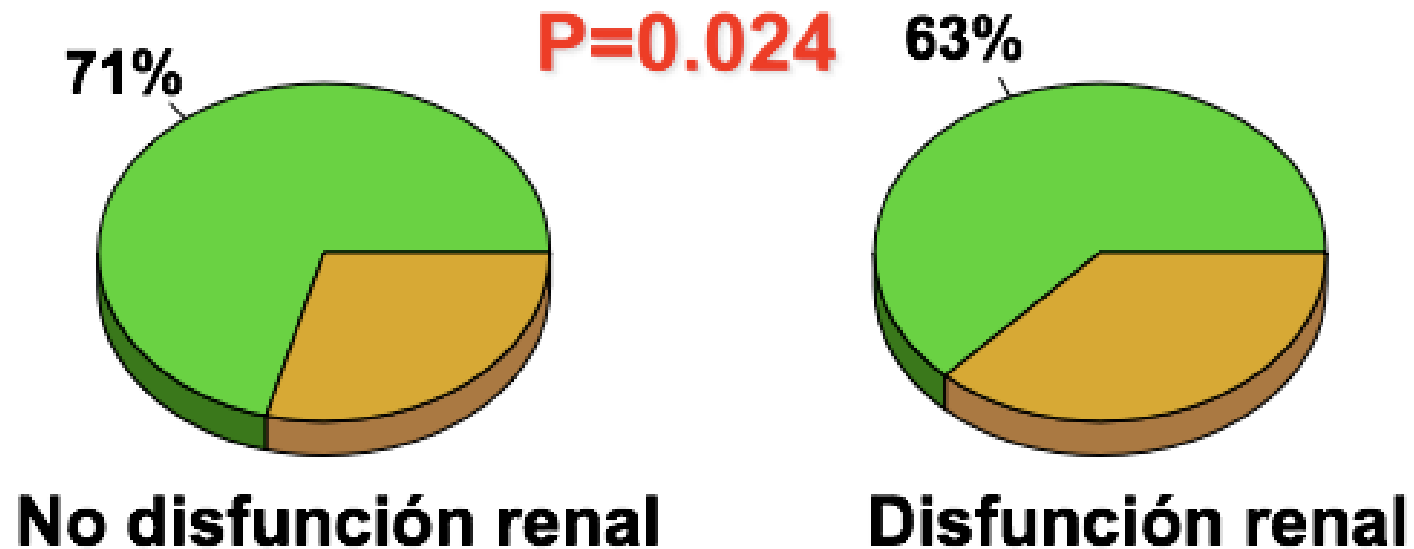
La IRC leve influye en el pronóstico

289 pacientes (supervivencia > 6 meses)

Creatinina > 1.3 mg/dL, > 6 meses

Disfunción renal: 138/289 (47.8%)

Supervivencia actuarial (13 años)



Enfermedad renal y patología CV

Factores de riesgo de patología CV (multivariado)

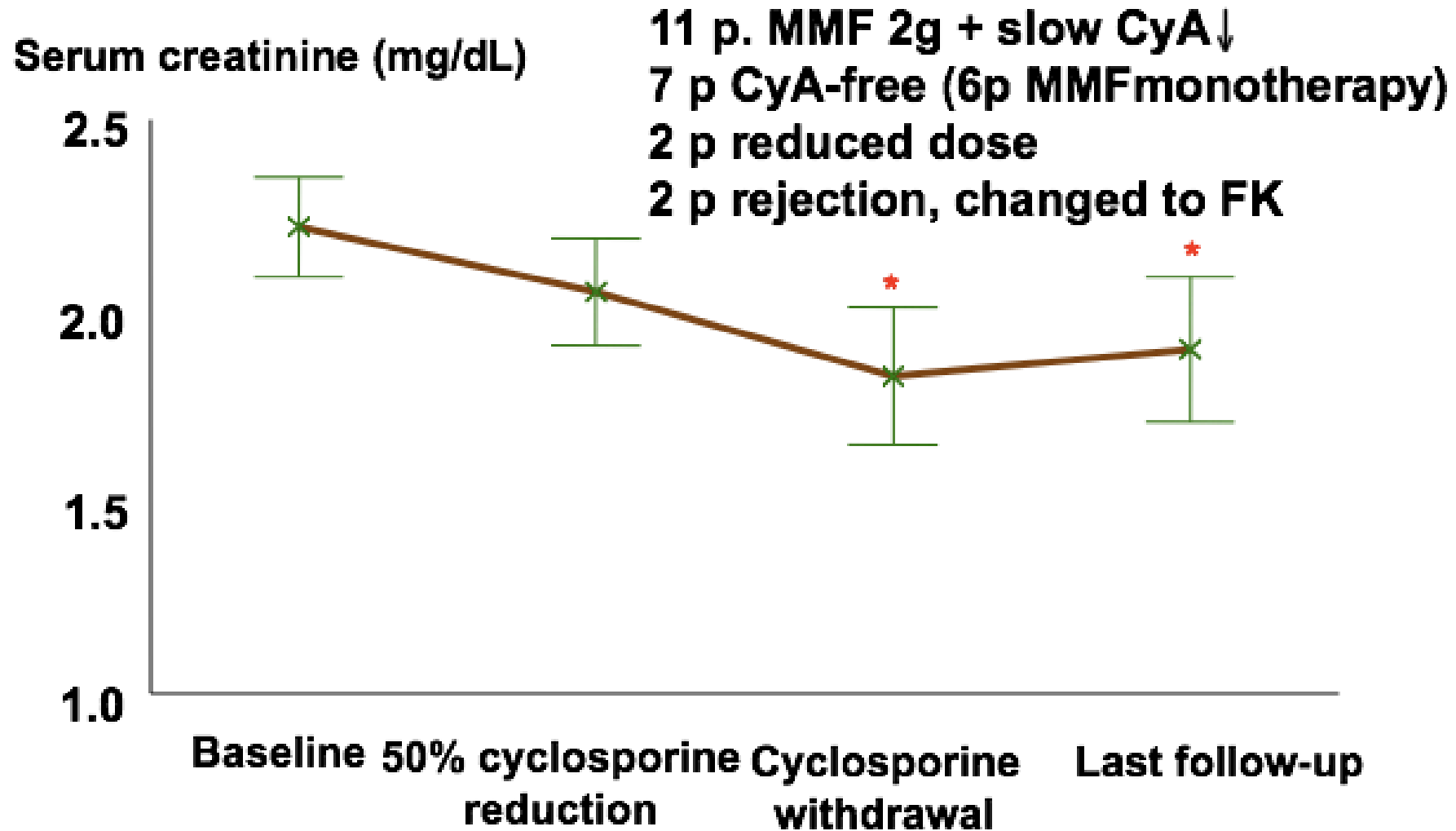
Historia familiar	RR: 10.6 (3.6-31.1)
Alcohol pre-trasplante	RR: 3.8 (1.1-12.4)
IR post-TH*	RR: 3.83 (1.16-12.6)

*en cualquier momento, creatinina > 1.5 mg/dL * 1 mes

Manejo de la IR tras el TH

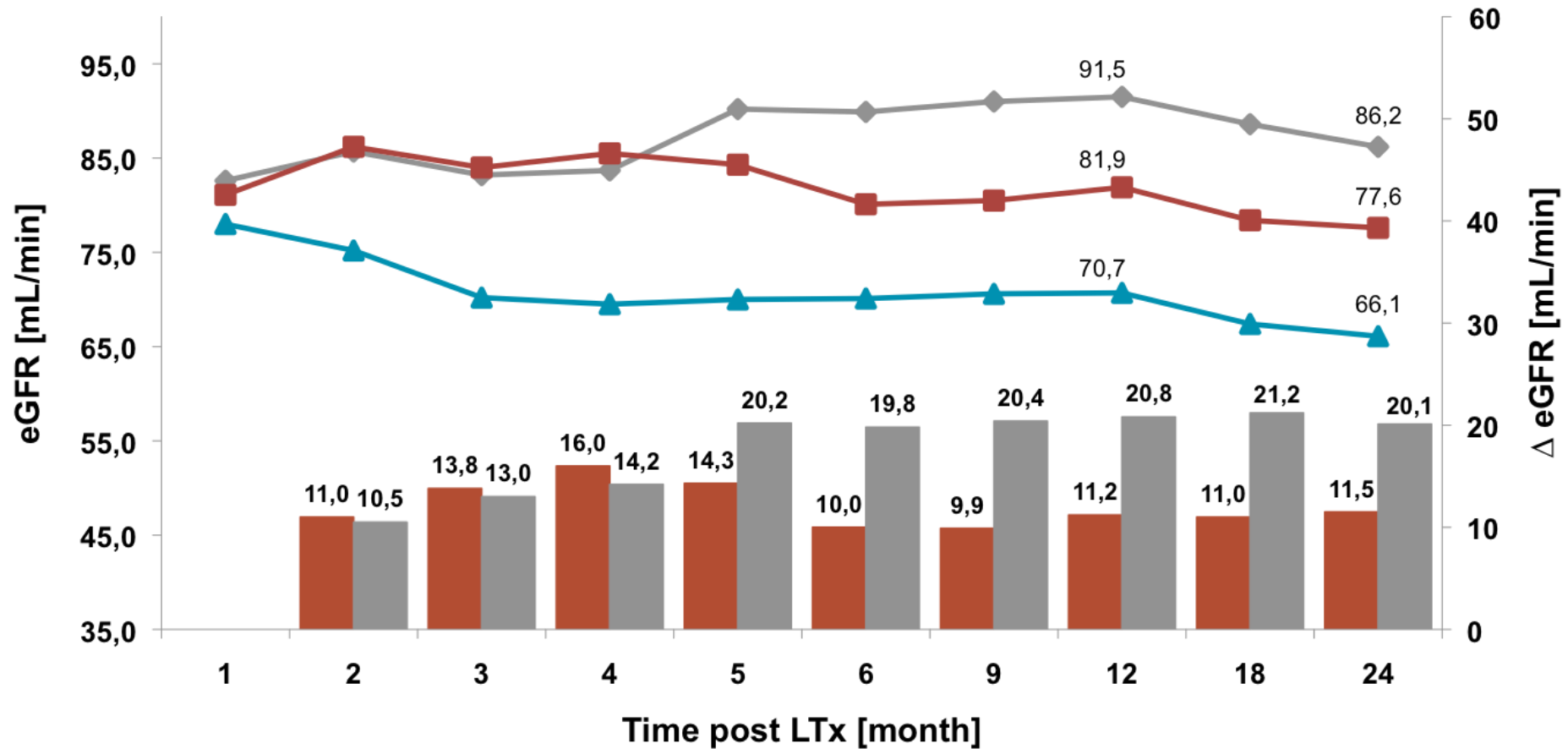
- Investigar causa
- Eco-doppler renal
- Orina A y Sto
- Proteinuria
- Evitar nefrotóxicos
- Valorar cambios en la IS

Sustitución de ICN por MMF en IR



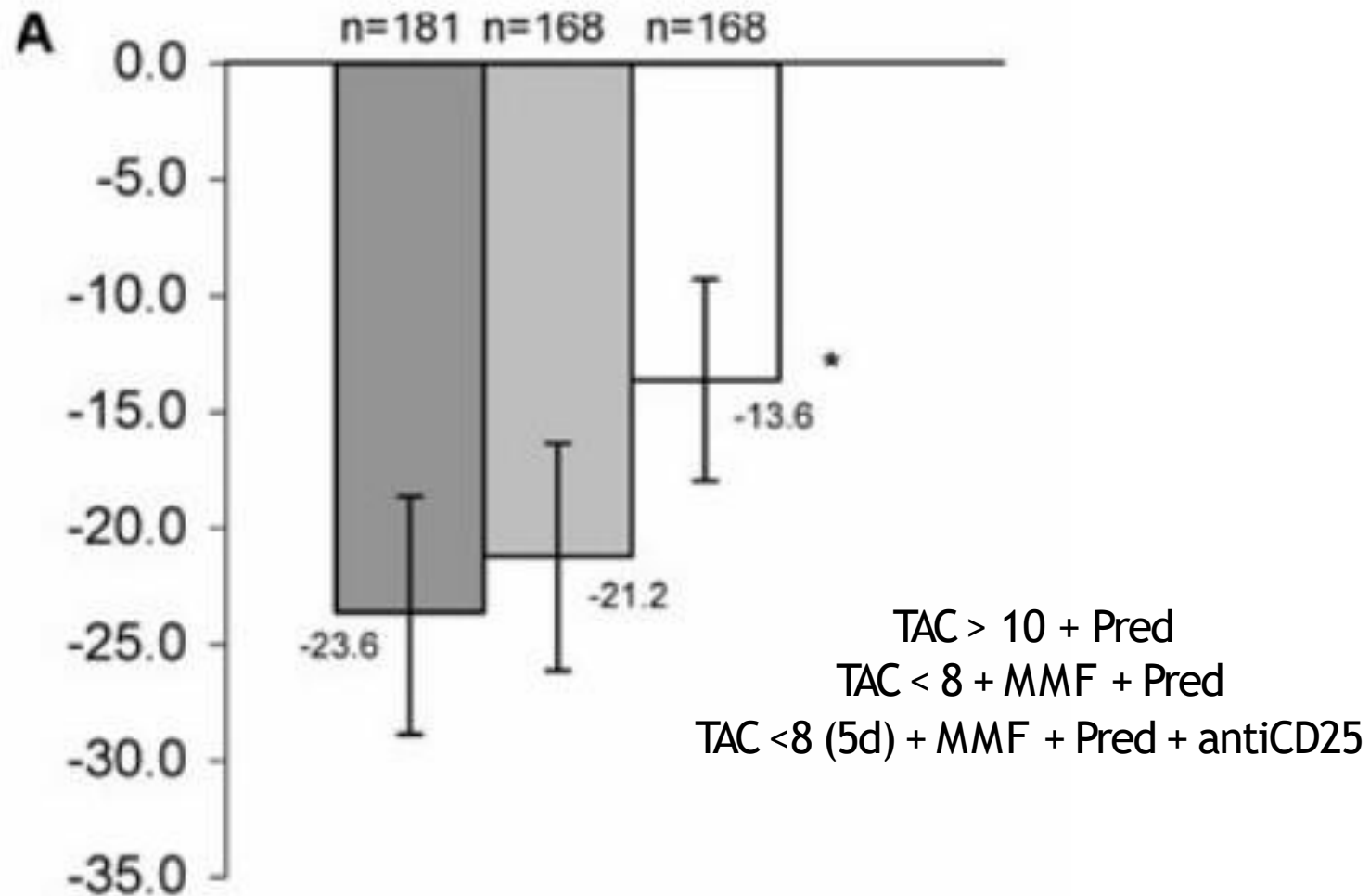
Introducción de EVL (1 mes)

■ Δ [EVR+rTAC – TAC-
 ■ Δ [TAC-WD – TAC-
 ◆ TAC-
 ■ EVR+rTA
 ▲ TAC-C



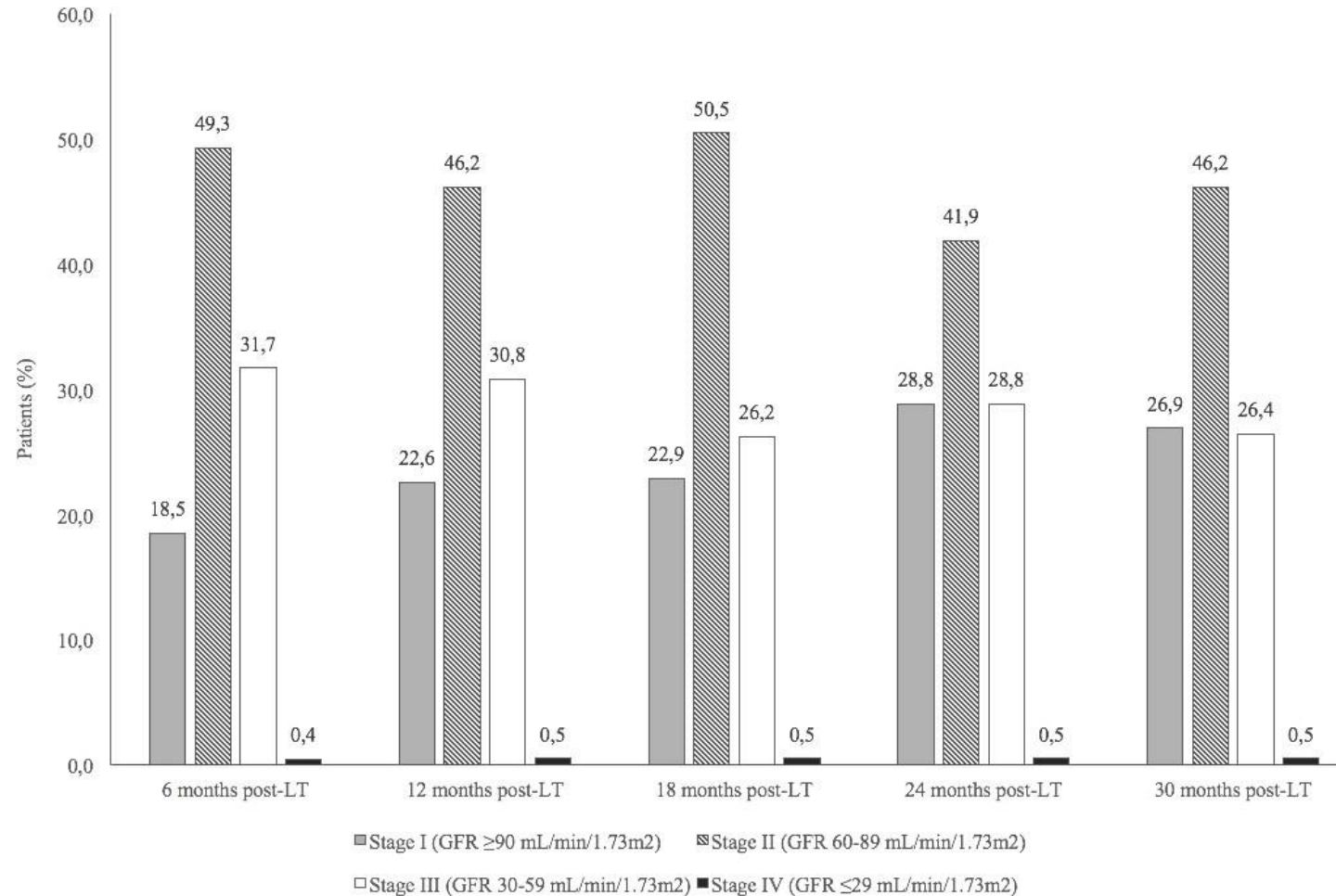
Resultado de la intervención precoz

Reducción de GFR a 52 semanas



Evolución de función renal en TH

Épocas recientes (estudio Principhe)



Esquema

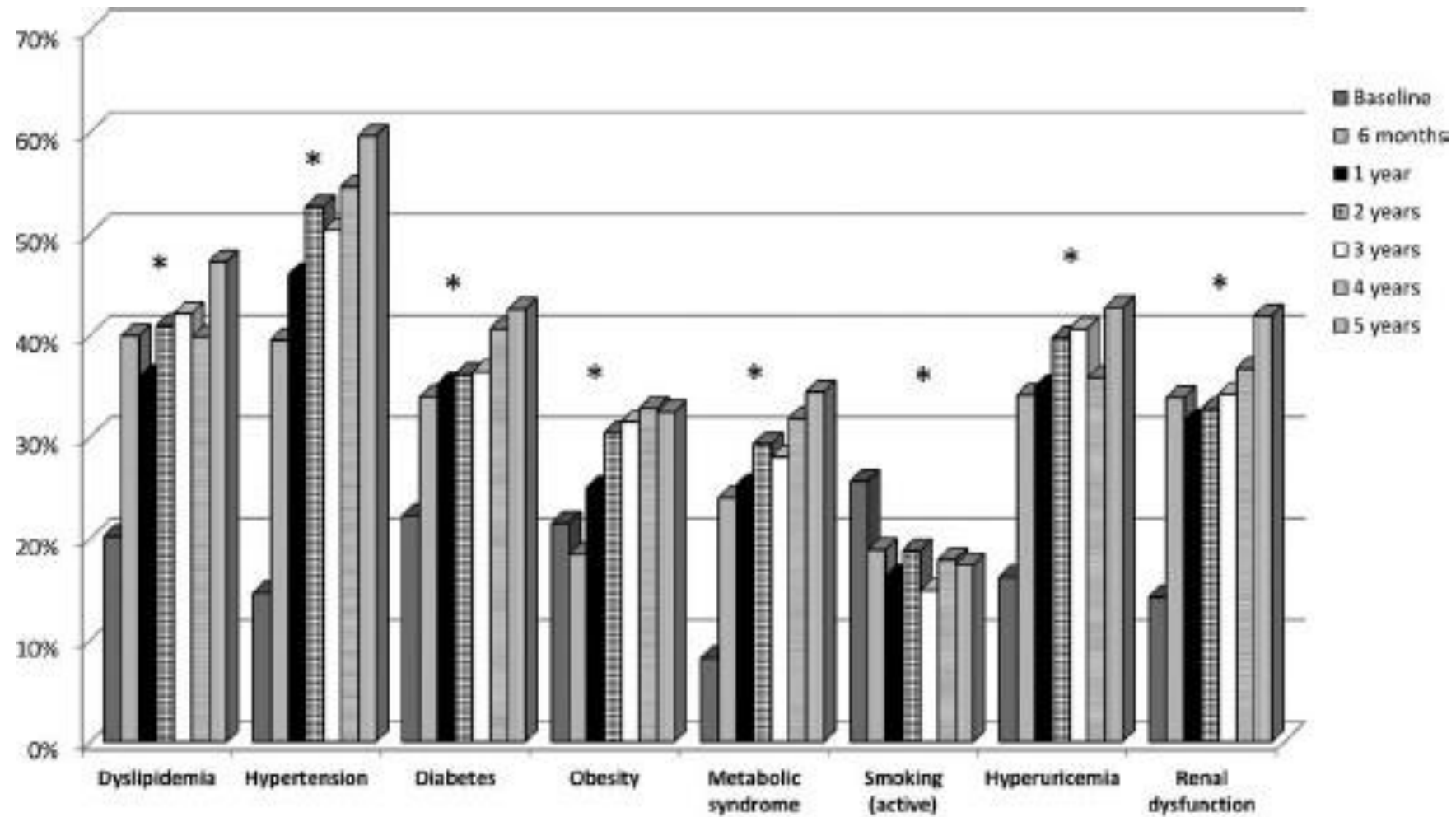
- Enfermedad ósea
- Enfermedad renal
- Síndrome metabólico. Patología CV
- Neoplasias *de novo*

Influencia de los IS sobre FRCV

	CsA	TAC	Esteroides	Inhibidores mTOR	AZA/MMF
Obesidad	=	=	++	-	=
Diabetes mellitus	+/-	+	++	+/-	=
Hipertensión arterial	++	+	++	=	=
Dislipidemia	+	+/-	++	++	=

CsA: ciclosporina; TAC: tacrolimus, AZA: azatioprina; MMF: ácido micofenólico.

Evolución de FRCV tras TH



* $P < 0.001$. Comparison using Friedman test for paired variables.

Patología y mortalidad CV post-TH

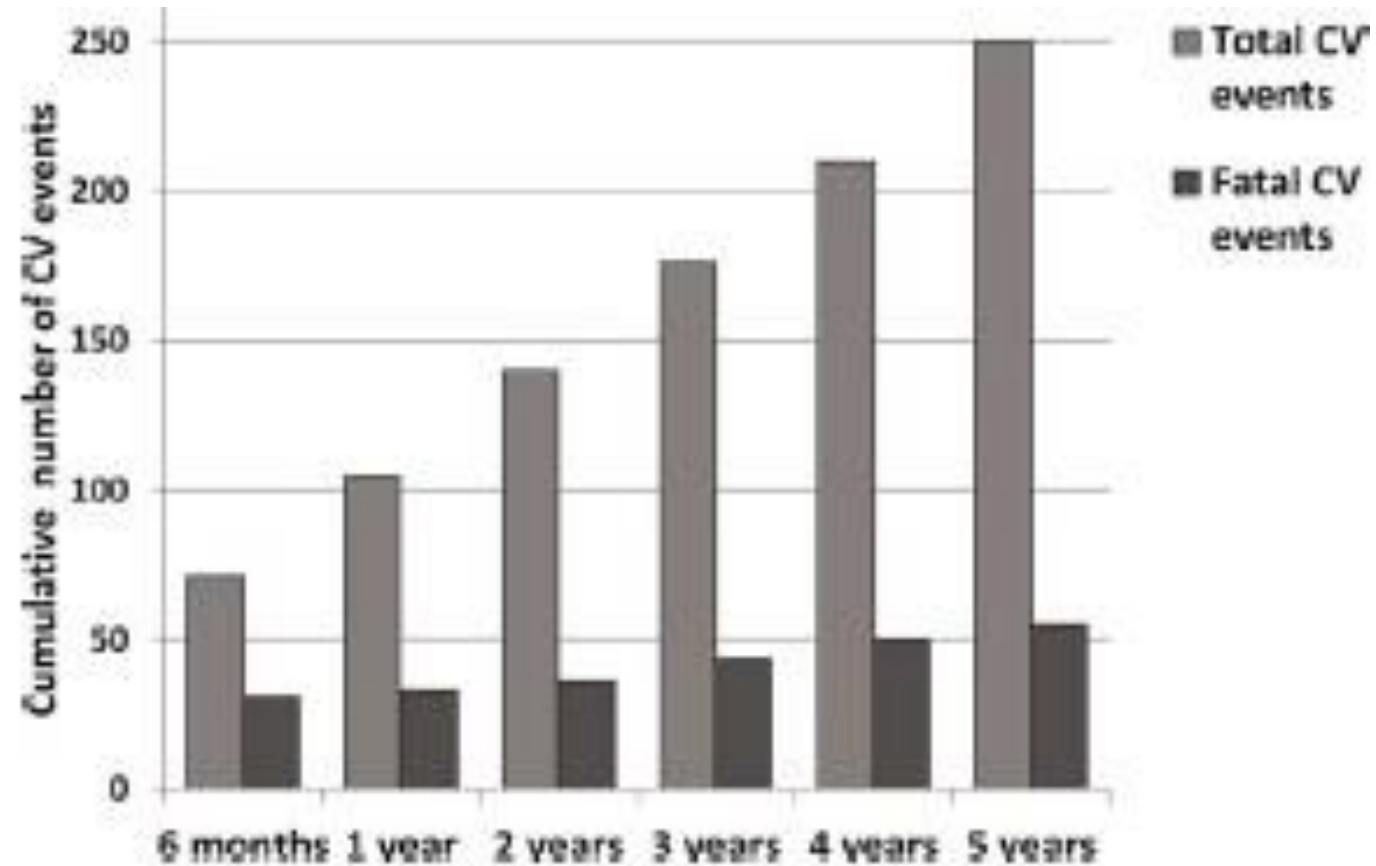
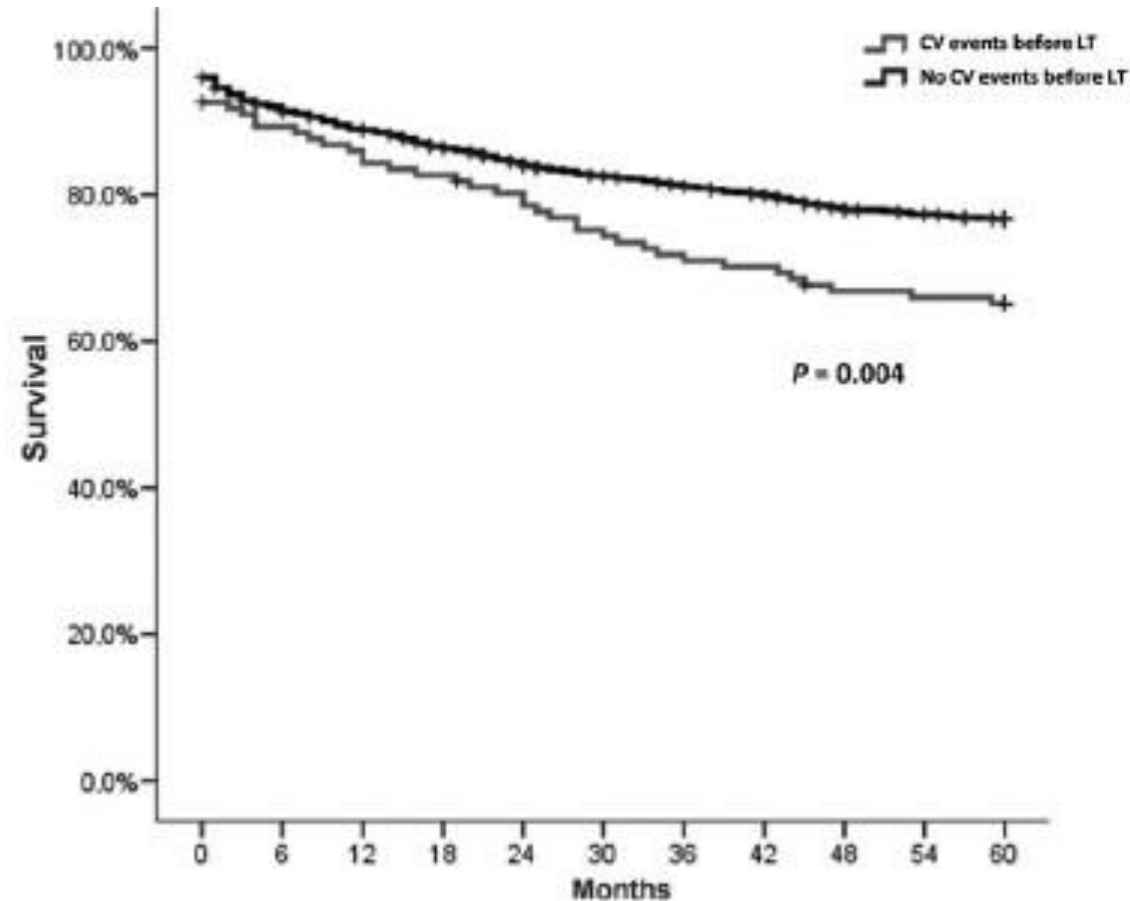


FIG. 4. CV morbidity and mortality after LT in 1819 patients.

Factores de riesgo de mortalidad CV post-TH

Precoz (1 año)	HR
•Diabetes	2.54
•Hiperuricemia	2.29
•Esteroides	0.18
•MMF-free	2.71
Tardía (1-5 años)	
•Patología CV pre-TH	4.80
•DM <i>de novo</i> (1 año)	3.48

Mortalidad según patología CV pre-TH



Patients at risk	No CV events before LT	CV events before LT
0	1691	122
6	1552	108
12	1498	104
18	1449	100
24	1409	96
30	1373	90
36	1347	86
42	1321	84
48	1284	79
54	1265	78
60	1247	77

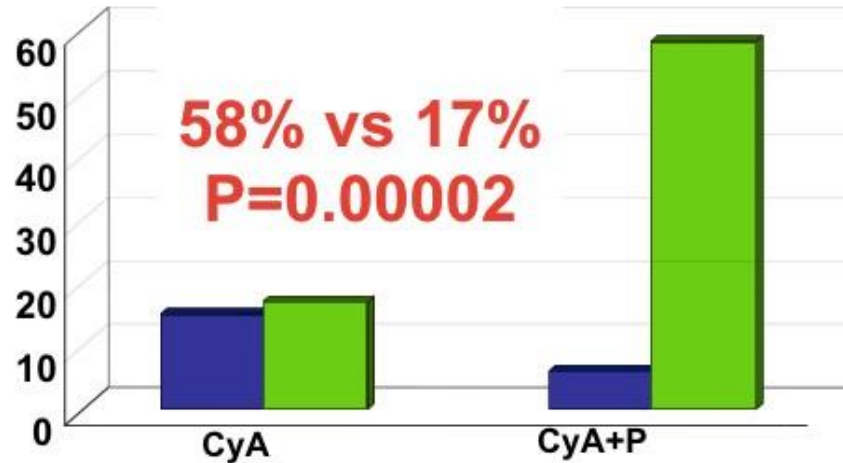
Manejo de FRCV tras el TH

- Hábitos saludables
- Tratamiento de factores de riesgo
 - TA < 130/80
 - DM: basal: 80-130 / post < 140-180 / HbA1c < 6.5-7%
 - Colesterol LDL < 100-160 mg/dL (según FR)
- Ajustes de tratamiento inmunosupresor
 - Retirada de esteroides
 - Sustitución de ICN por MMF

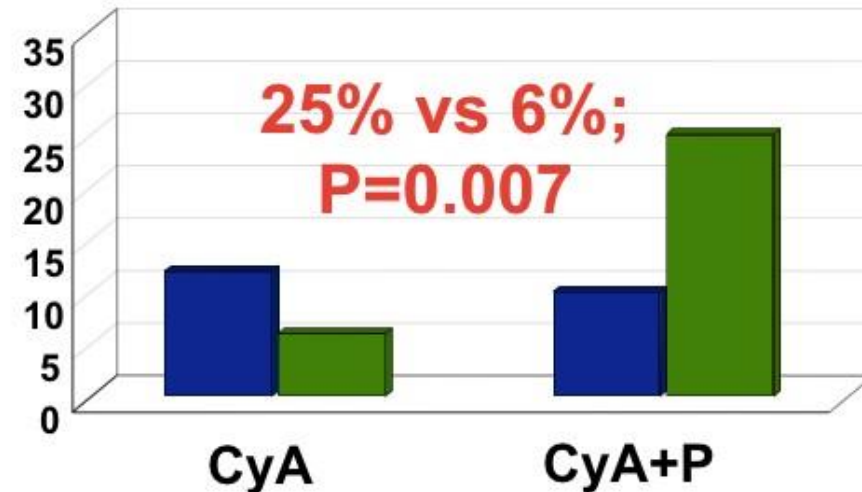
Efecto de retirada de esteroides en HTA y DM

Randomización a 3 meses
CyA monoterapia (N=54)
CyA + Pred (0.1 mg/kg) (N=50)

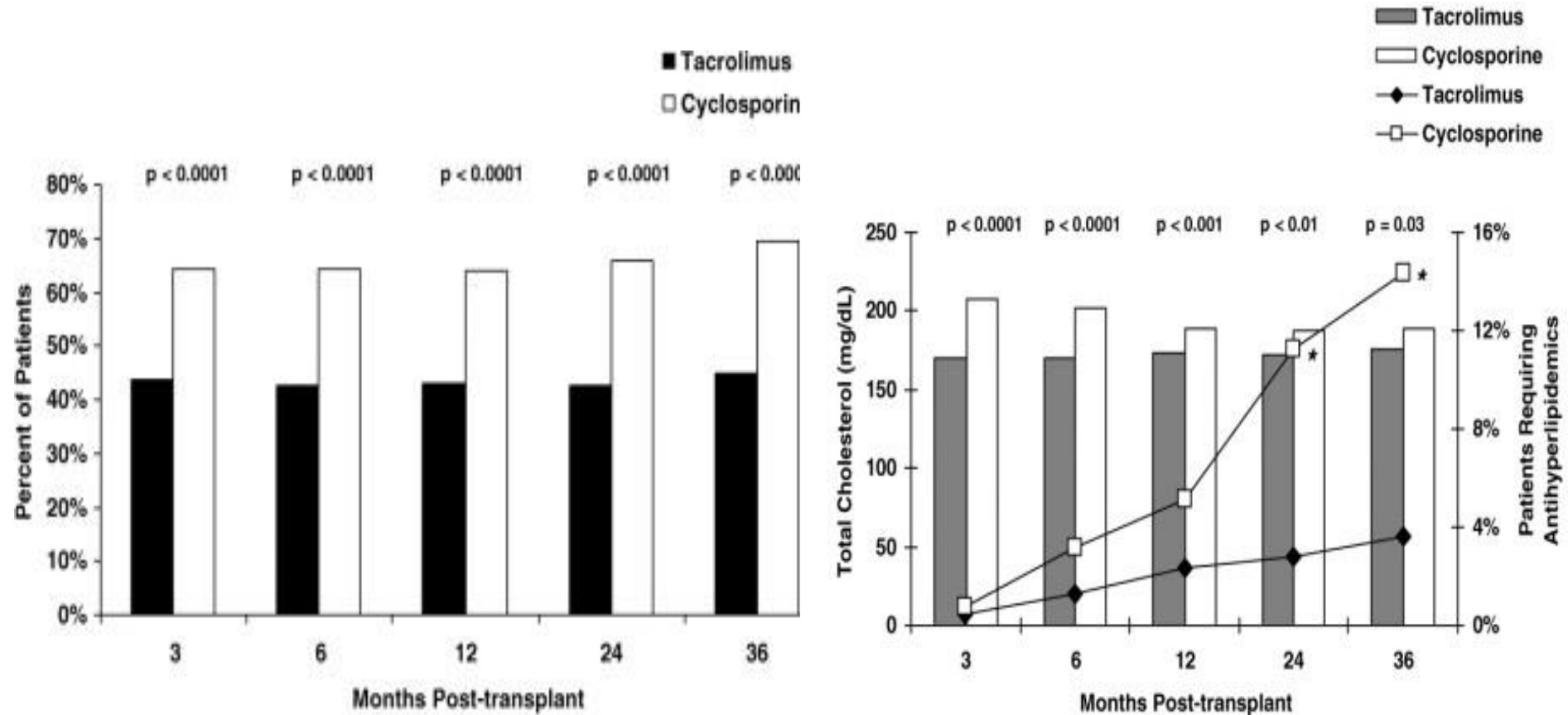
HTA (%)



Tto antidiabético



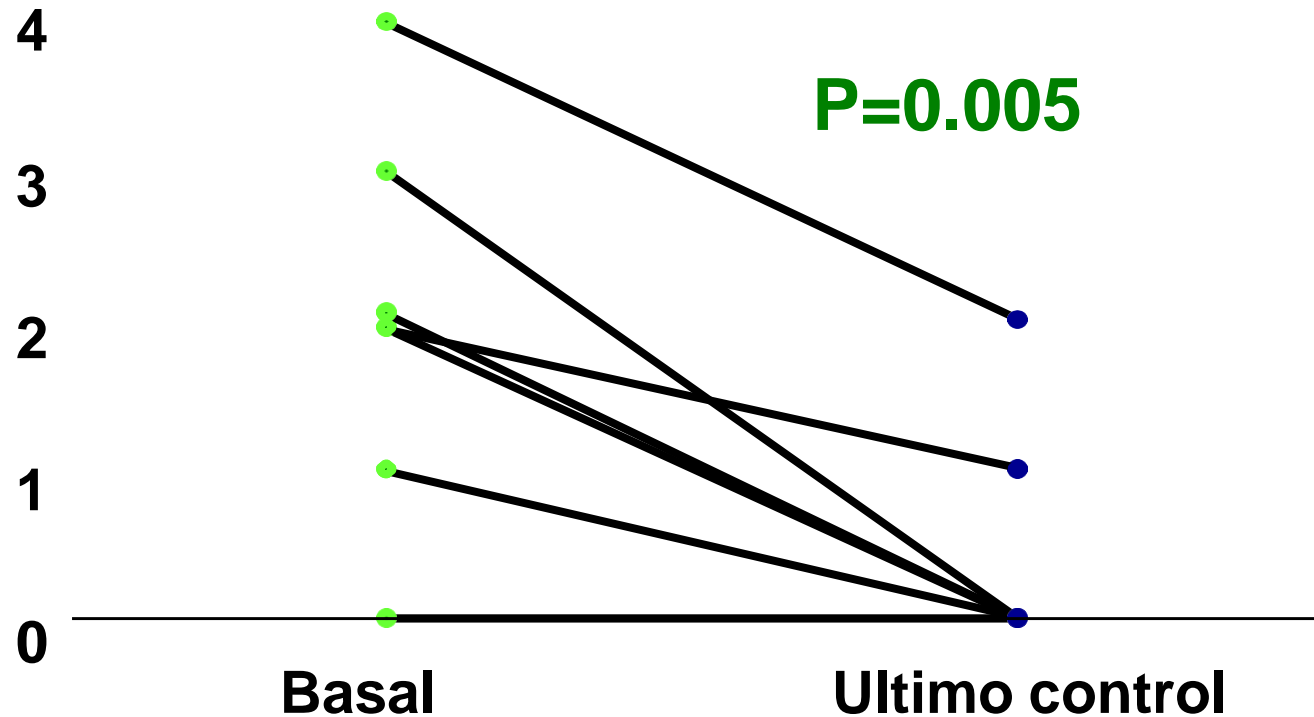
Efecto sobre FRCV de ciclosporina / tacrolimus



Fisher's exact test (2-sided)

Sustitución de ICN por MMF. Efecto en HTA

Número de fármacos antihipertensivos

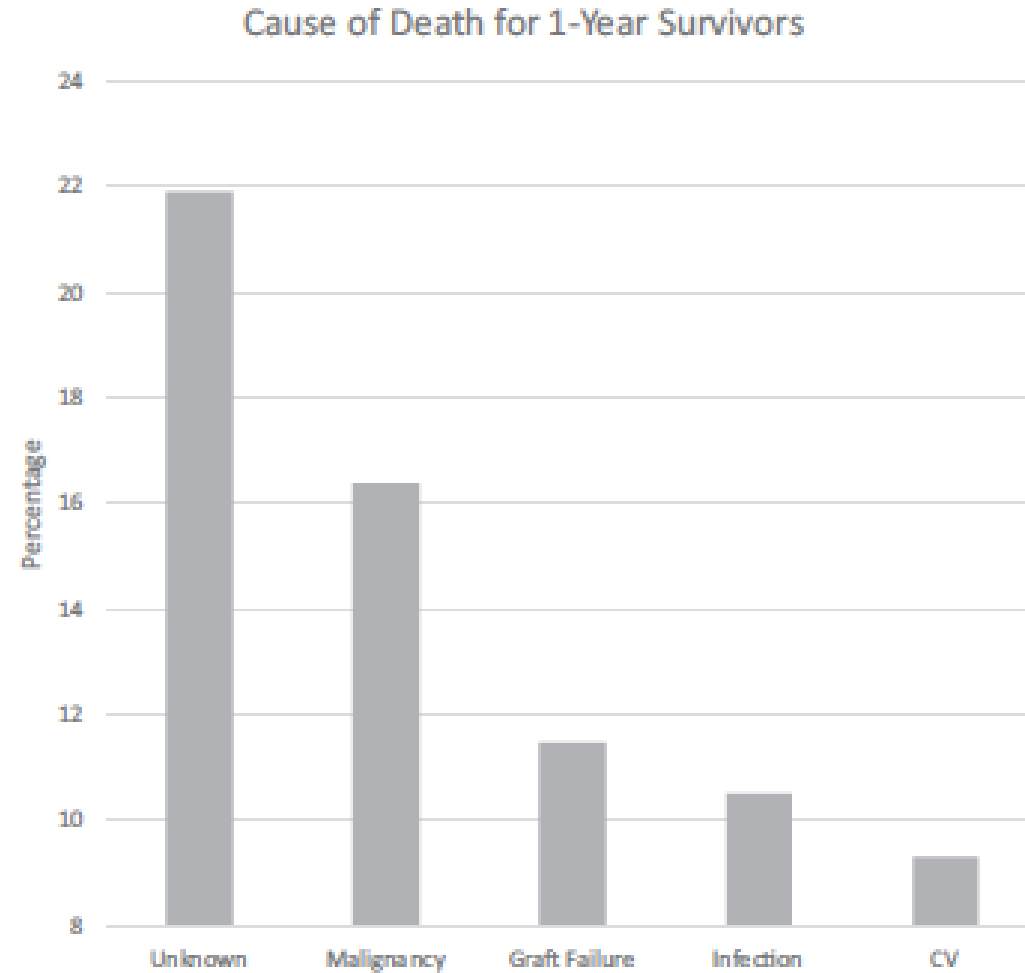


Esquema

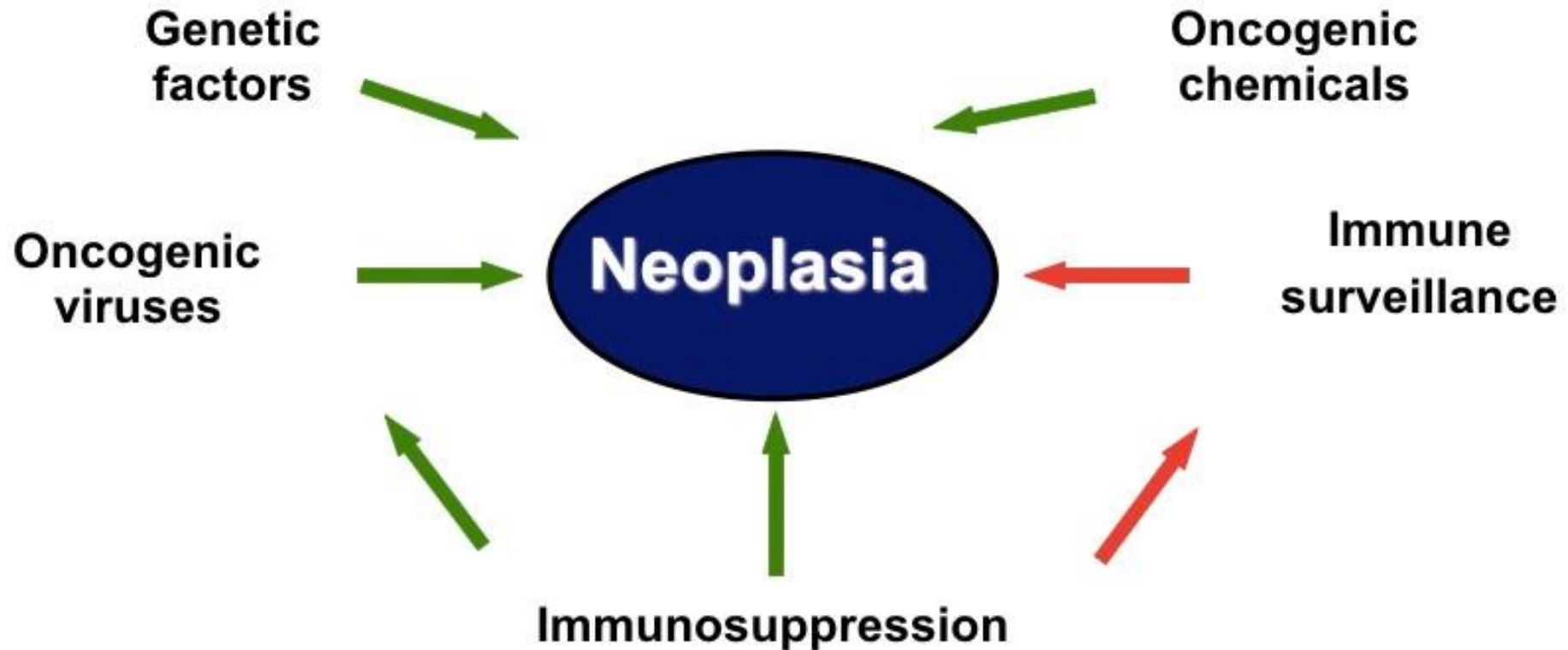
- Enfermedad ósea
- Enfermedad renal
- Síndrome metabólico. Patología CV
- Neoplasias *de novo*

Causas de mortalidad tras el primer año

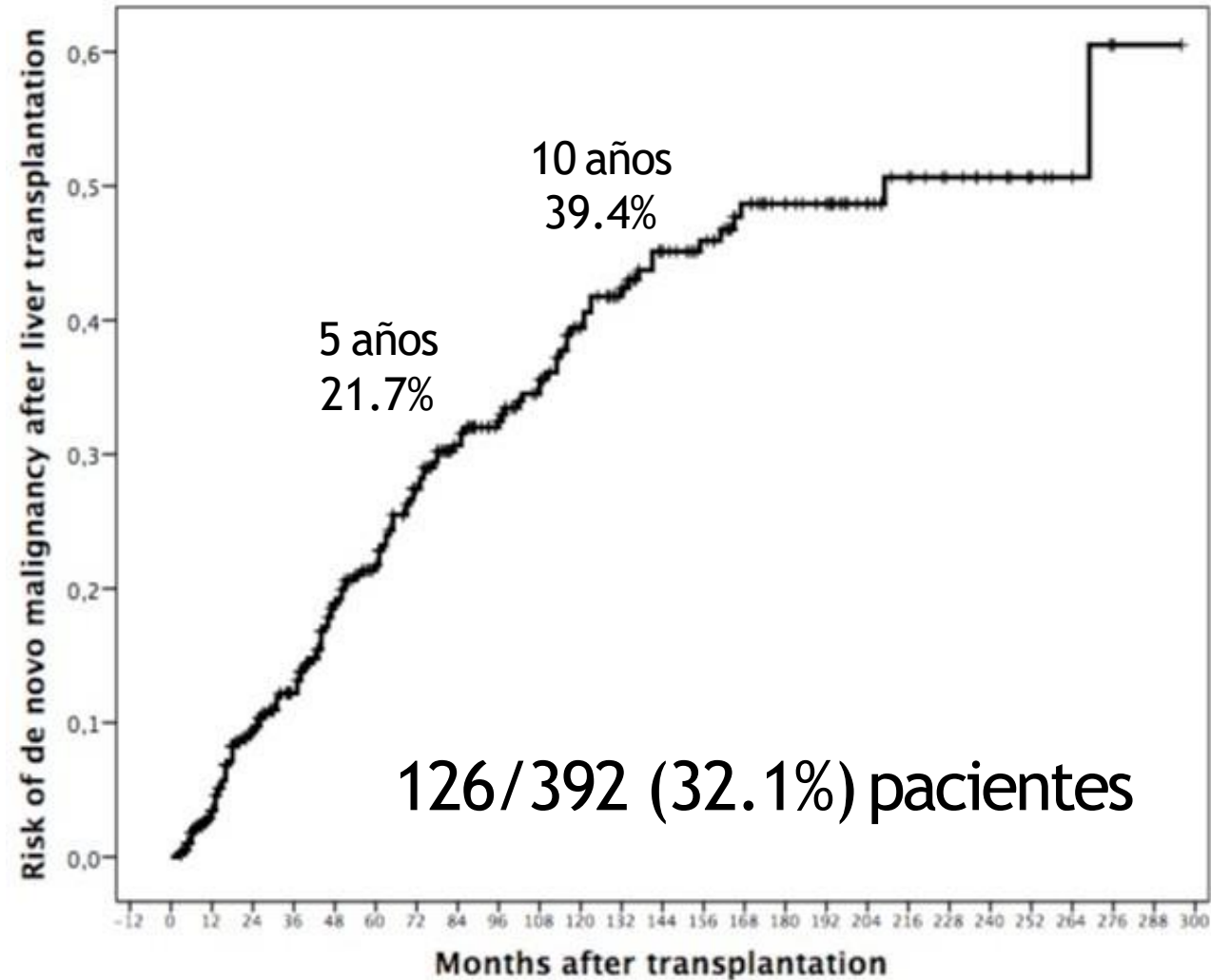
N=111.568



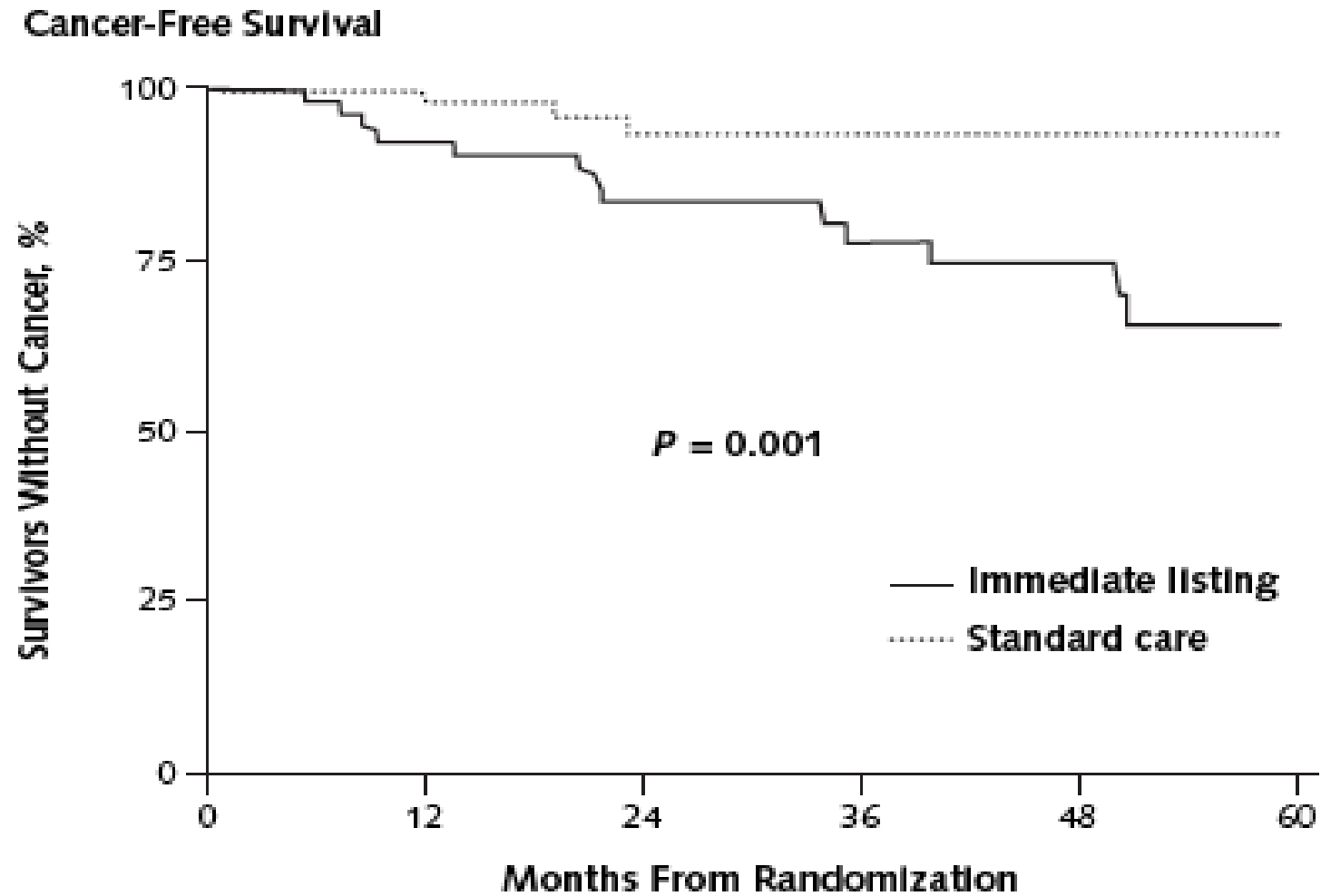
¿Por qué el trasplante aumenta el riesgo de neoplasia?



¿Cuál es el riesgo de neoplasia después del TH?



Los pacientes trasplantados tienen más riesgo de cáncer



Riesgo relativo de cáncer en TH

Global

2-4

Gran incremento

10-100

(piel, linfoma, sarcoma de Kaposi, cérvix)

Aumento moderado

2-10

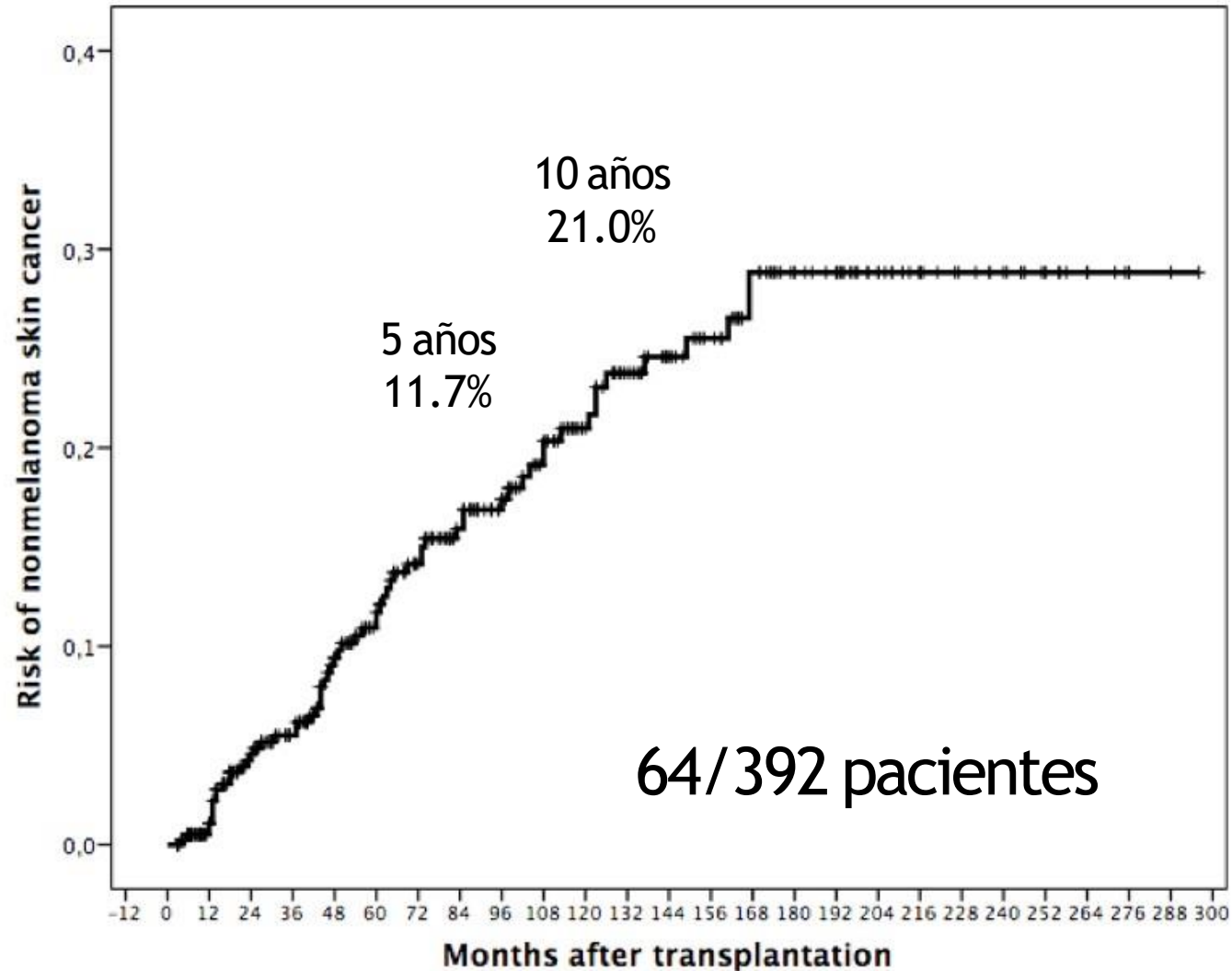
(colorectal, pulmón, cabeza y cuello, tracto urinario, HCC)

No aumentado

1

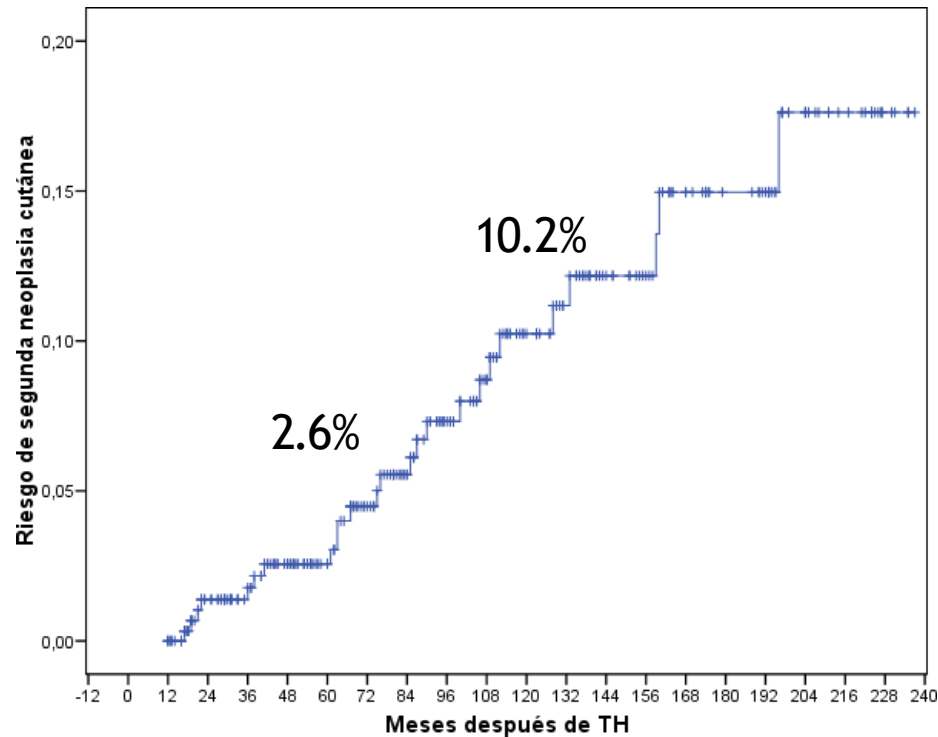
(próstata y mama)

Riesgo de neoplasia cutánea

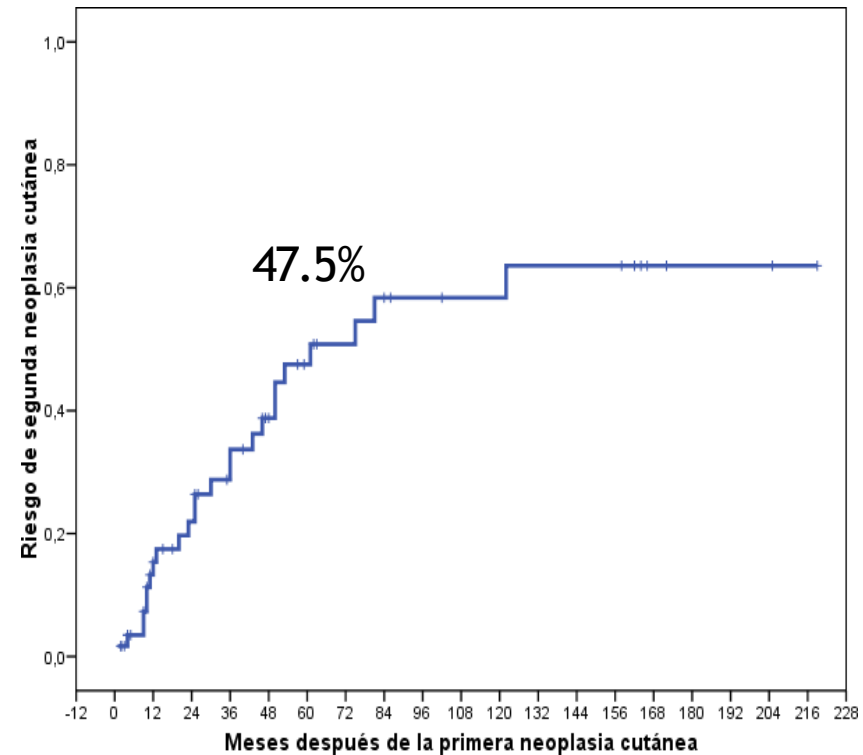


Frecuente recidiva neoplasia cutánea

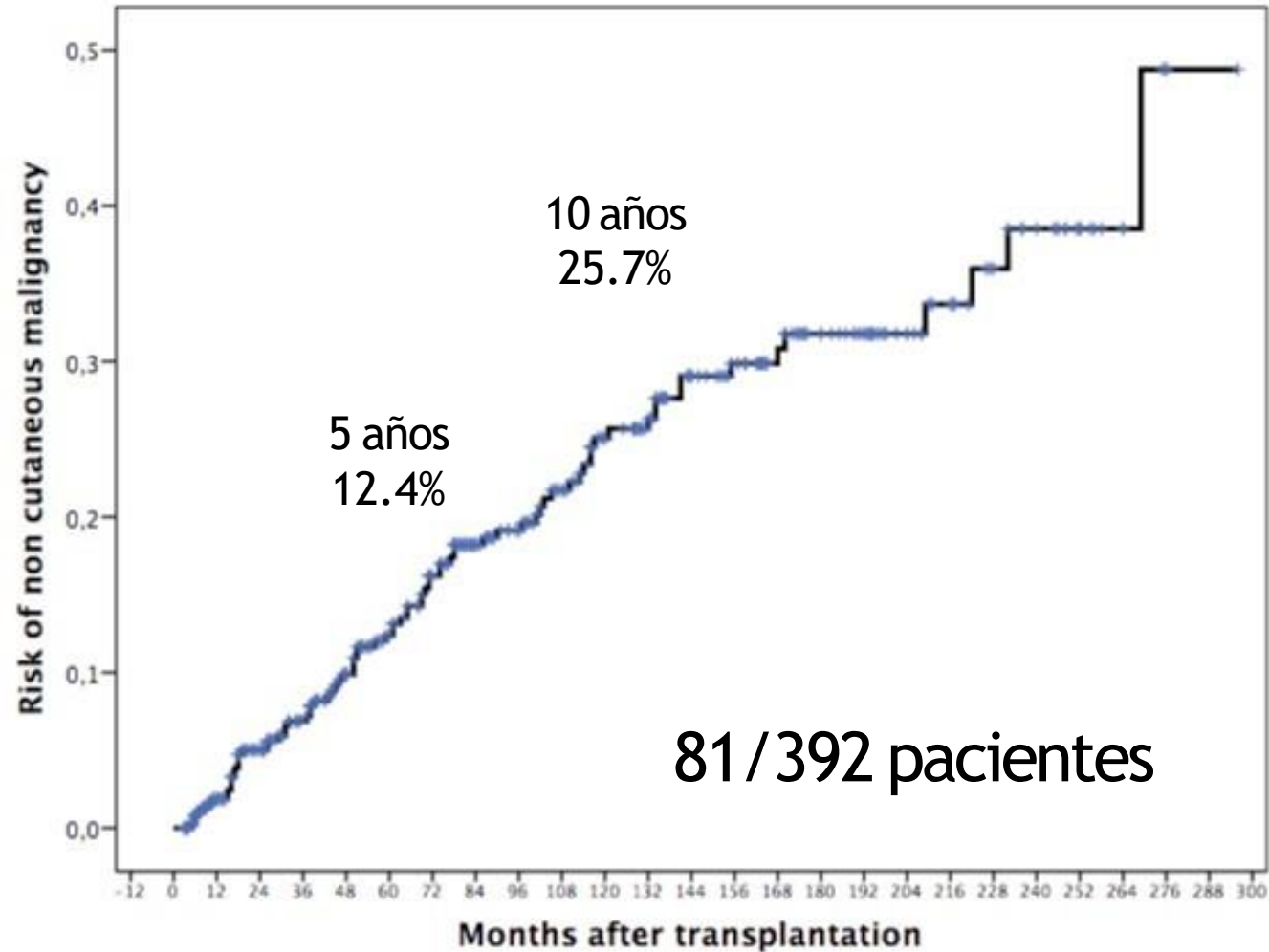
25/312 pacientes (8%)



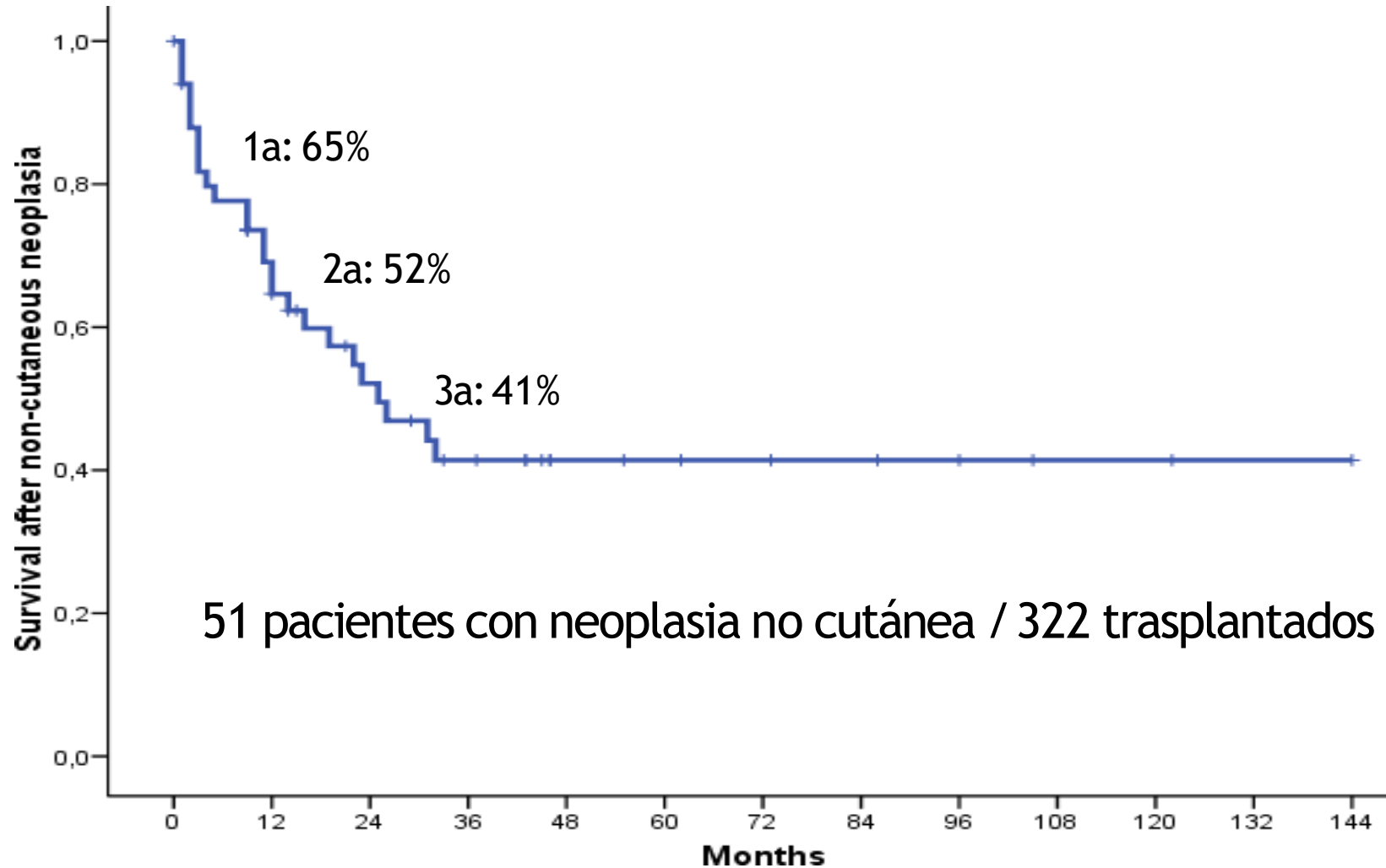
25/59 pacientes (42%)



Riesgo de neoplasia no cutánea



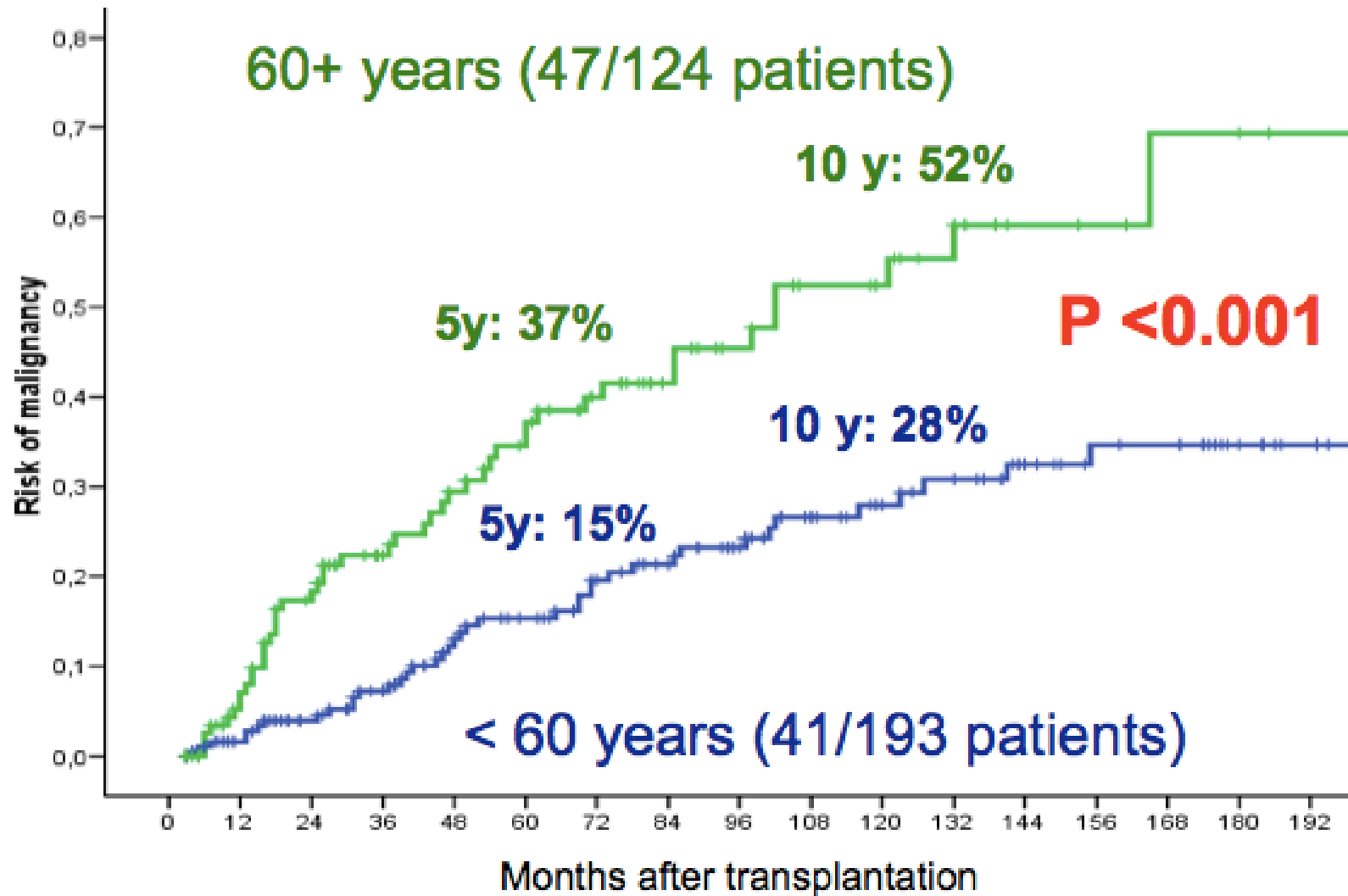
Supervivencia tras neoplasia no cutánea



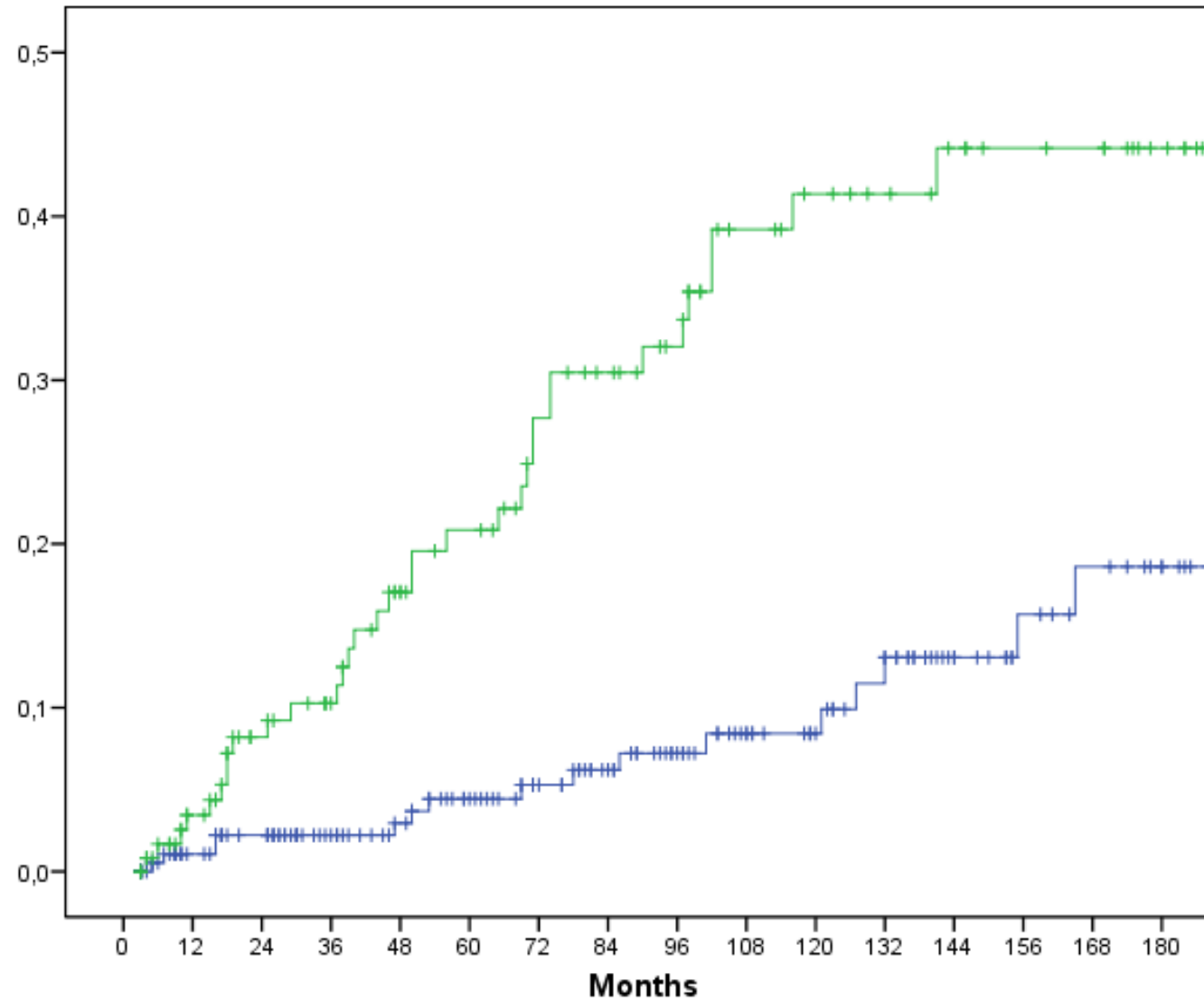
Neoplasias *de novo*

- Neoplasia u mortalidad post-trasplante hepático
- **Factores de riesgo de neoplasia**
- Papel de la inmunosupresión en la neoplasia
- Prevención
- Diagnóstico precoz

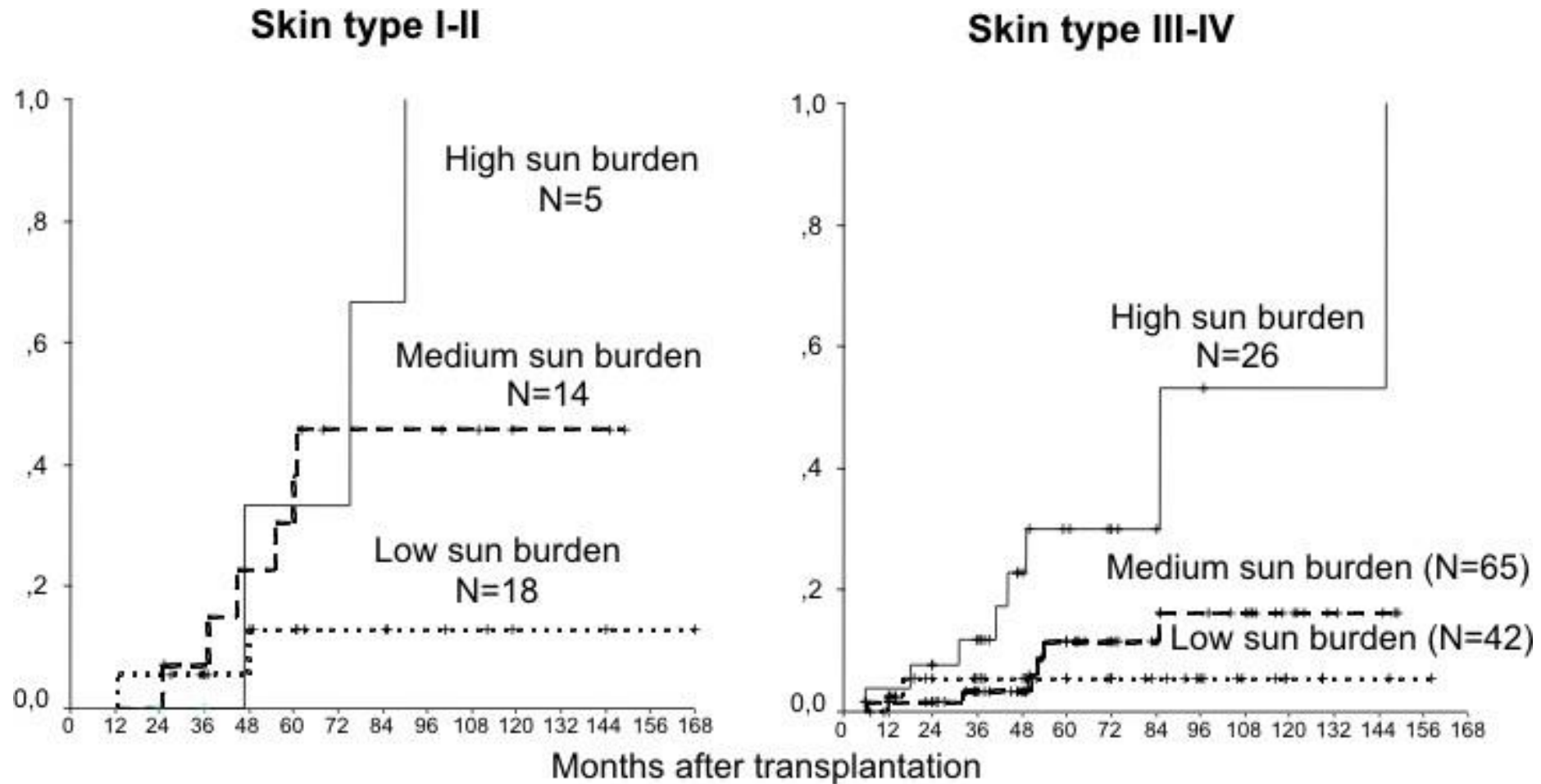
Edad y riesgo de neoplasia post-TH



Tabaco y riesgo de neoplasia no cutánea post-TH



Neoplasias cutáneas y TH: fototipo y radiación solar



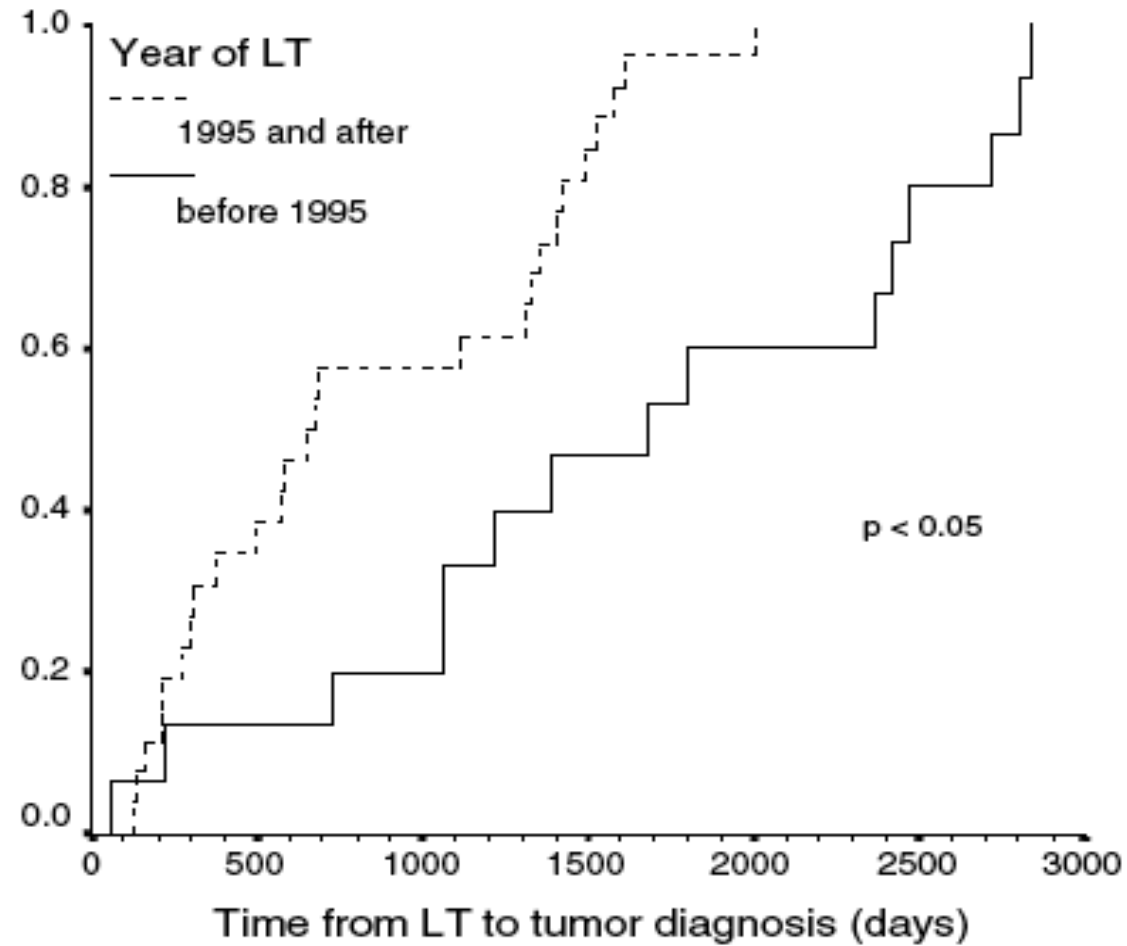
Otros factores de riesgo de neoplasias *de novo*

- Colitis ulcerosa: cáncer colorectal
- EBV: linfoma
- HHV8: sarcoma de Kaposi
- VPH: cáncer de cérvix

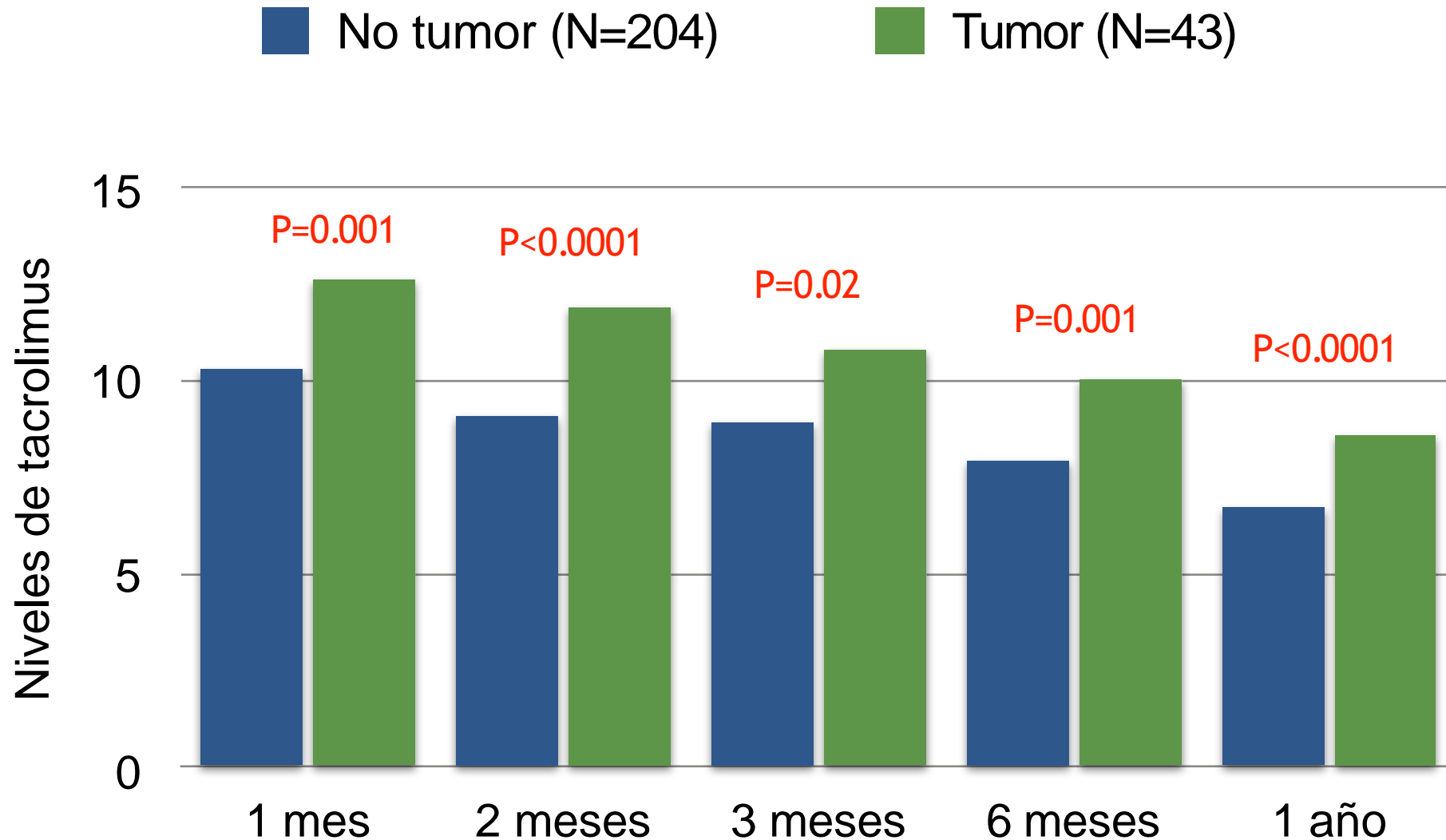
Neoplasias *de novo*

- Neoplasia u mortalidad post-trasplante hepático
- Factores de riesgo de neoplasia
- **Papel de la inmunosupresión en la neoplasia**
- Prevención
- Diagnóstico precoz

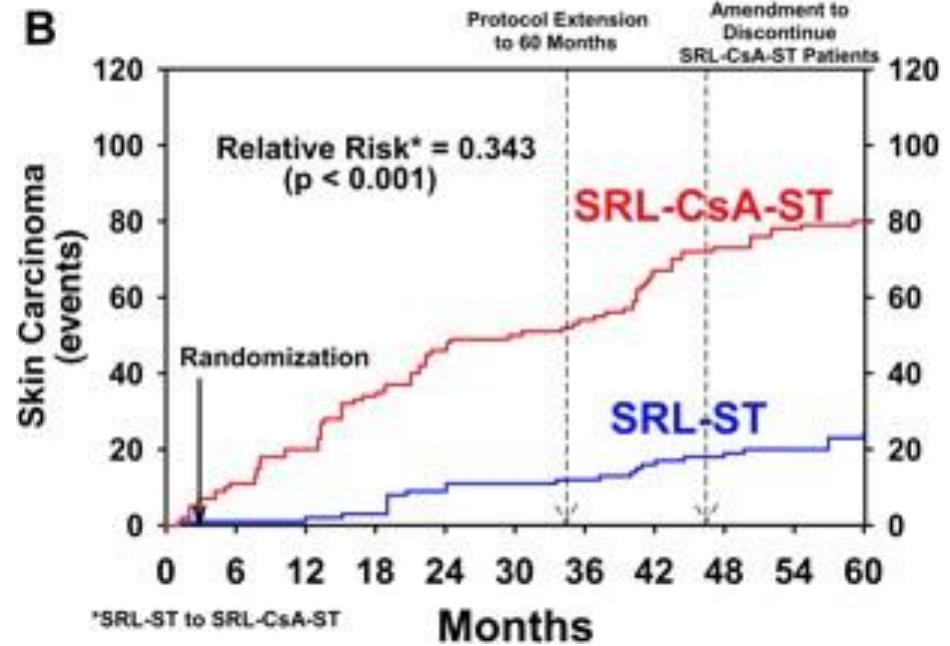
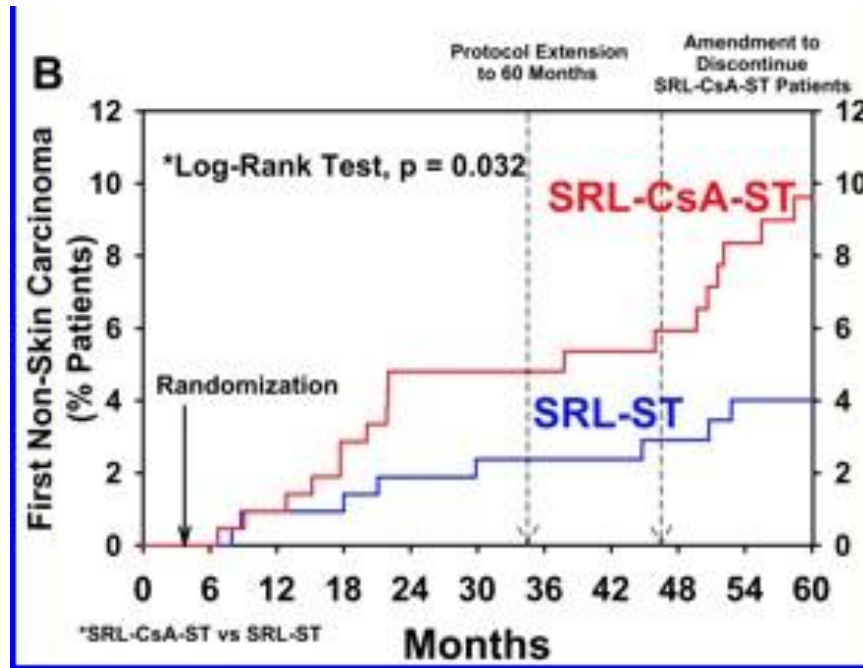
Mayor inmunosupresión y riesgo de neoplasia



Mayor exposición a tacrolimus y riesgo de neoplasia (excluyendo cutáneos y linfomas)

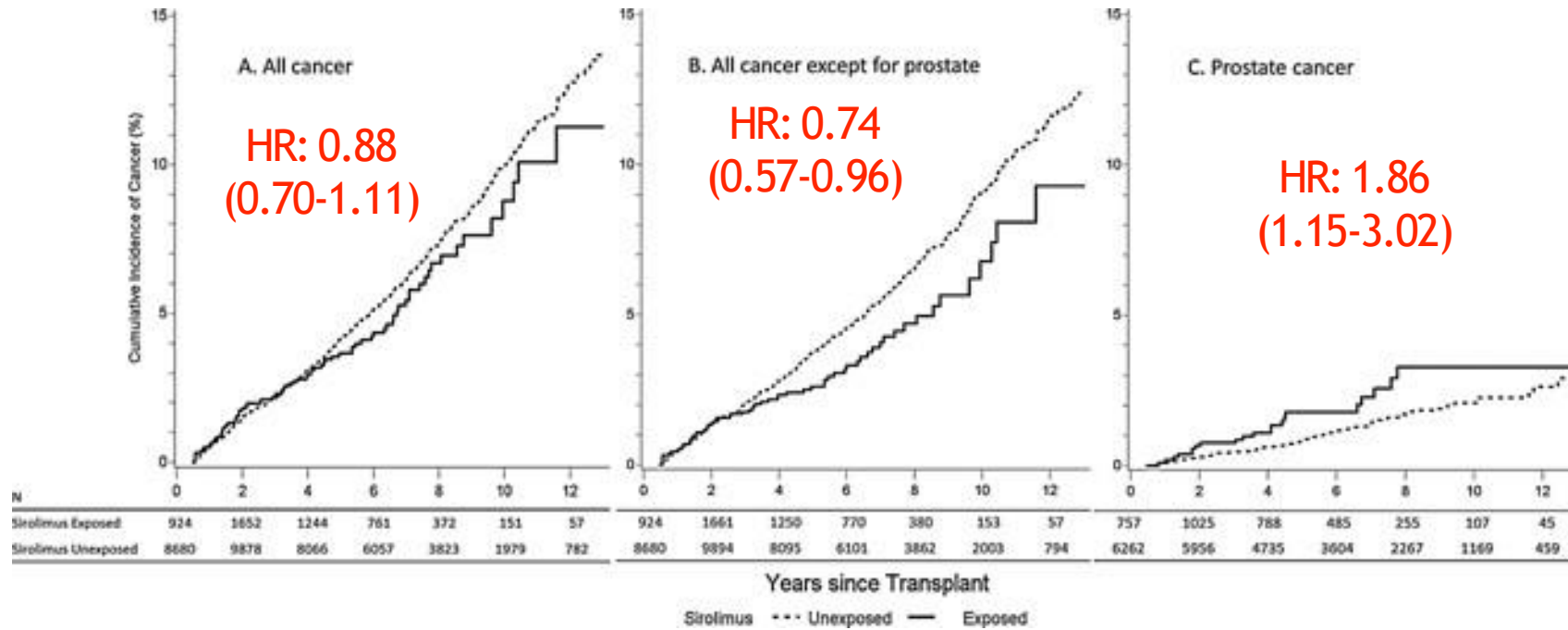


Menor riesgo de neoplasia con sirolimus (TR)

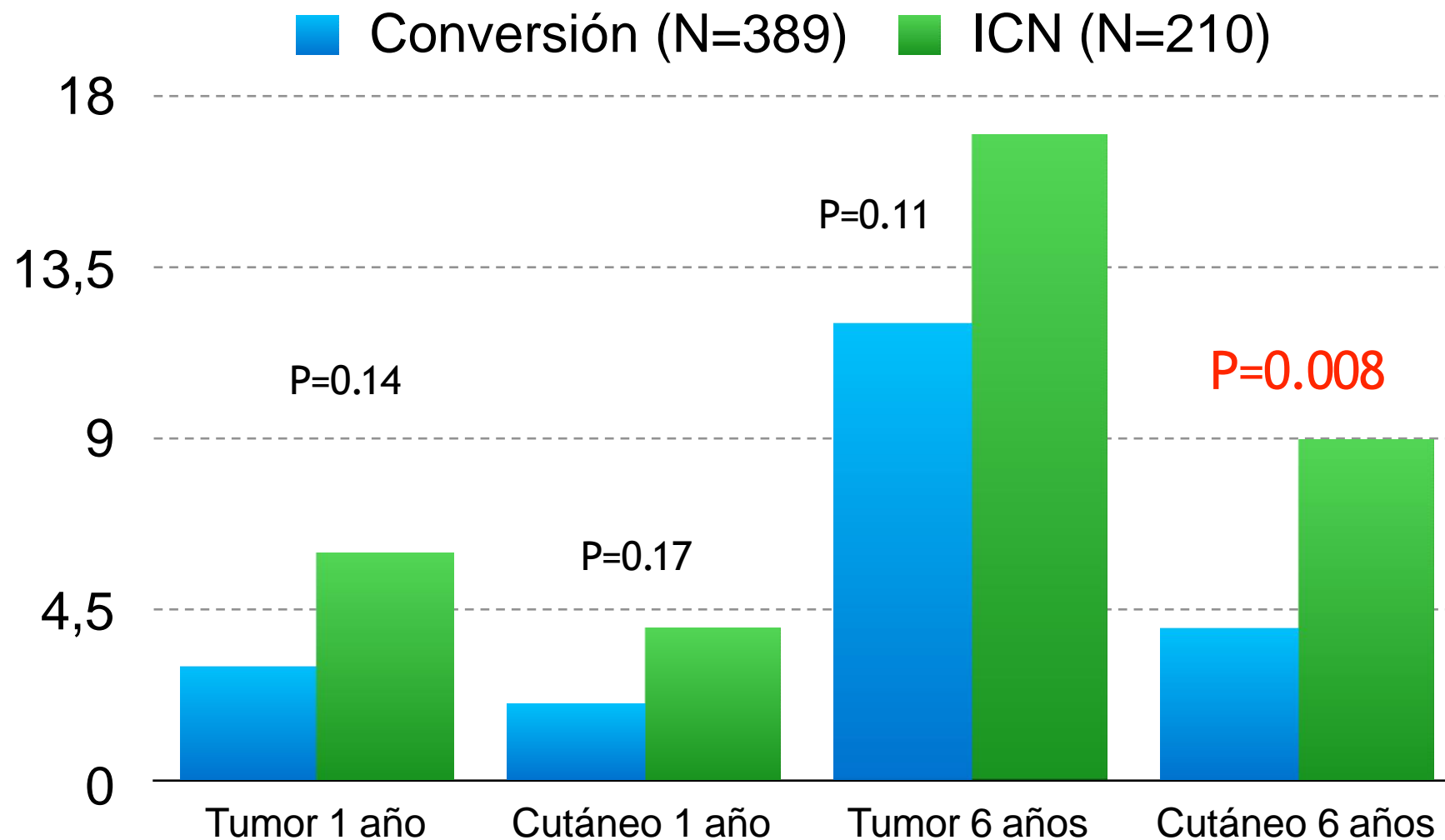


Riesgo de neoplasia no cutánea en pacientes con sirolimus (TR)

Sirolimus (N=5687)
No sirolimus (N=32064)



¿Se reduce el riesgo de neoplasia al sustituir ICN por SRL en el TH?



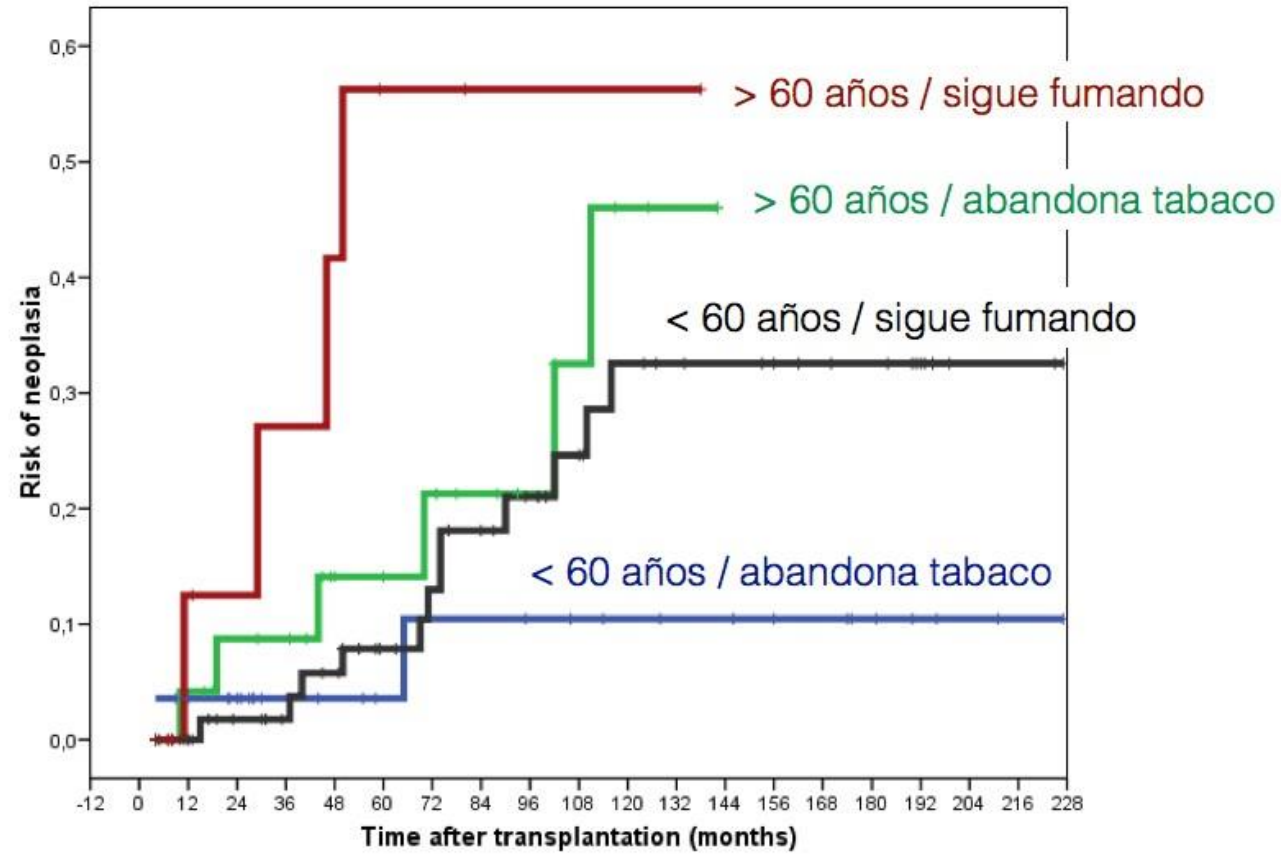
La monoterapia con MMF reduce el riesgo de neoplasia post-T

Factor	Neoplasia	Piel	No piel
Sexo (varón)	1.89	1.93	1.83
Edad (años)	1.07	1.08	1.05
MMF score	0.16	0.17	0.23
HCC		1.71	

Neoplasias *de novo*

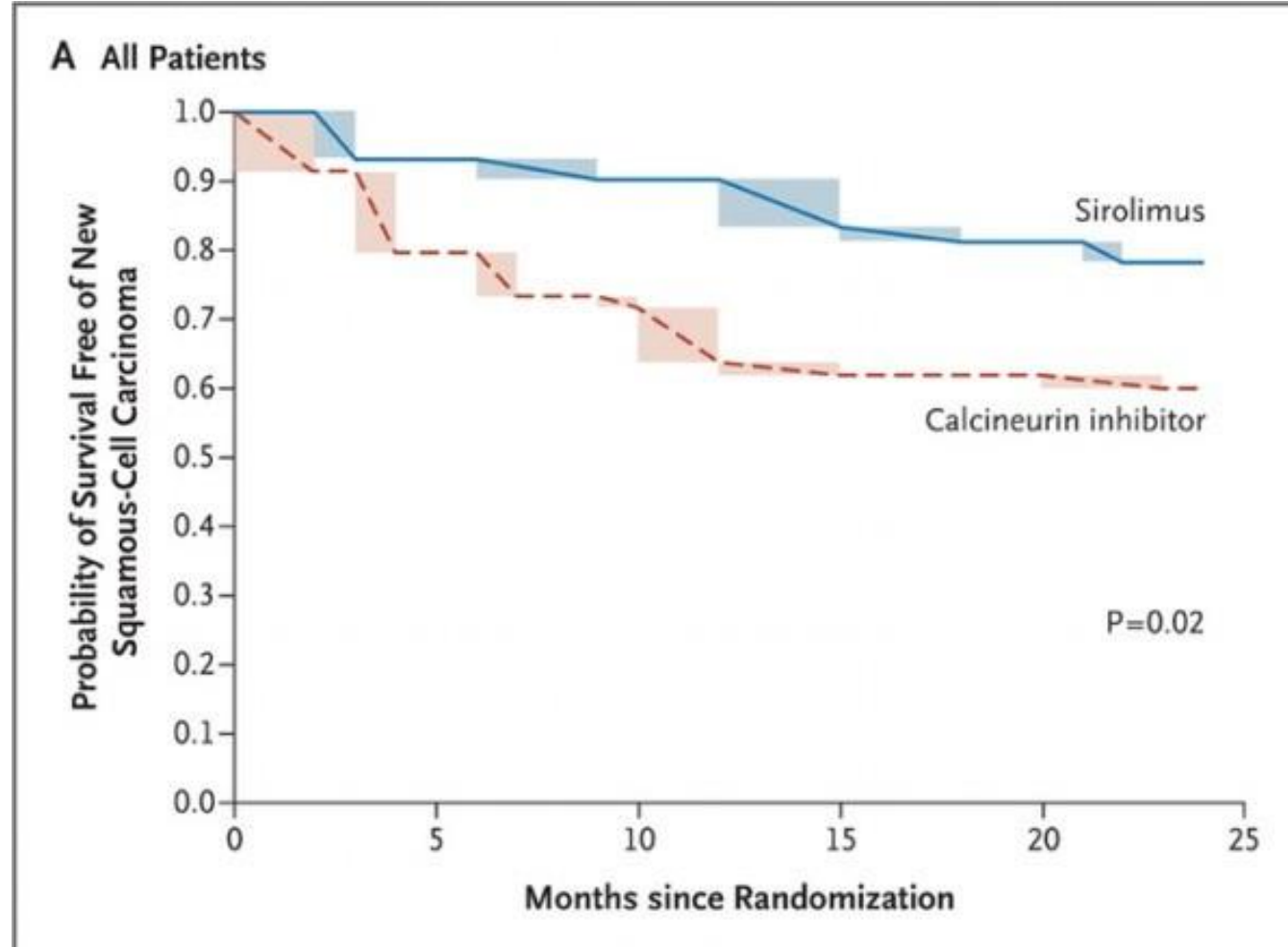
- Neoplasia u mortalidad post-trasplante hepático
- Factores de riesgo de neoplasia
- Papel de la inmunosupresión en la neoplasia
- **Prevención**
- Diagnóstico precoz

Efecto del abandono del tabaco en el riesgo de cáncer (pulmón, ORL, urológico, esófago)



Herrero. Liver Transpl 2011;17:402.

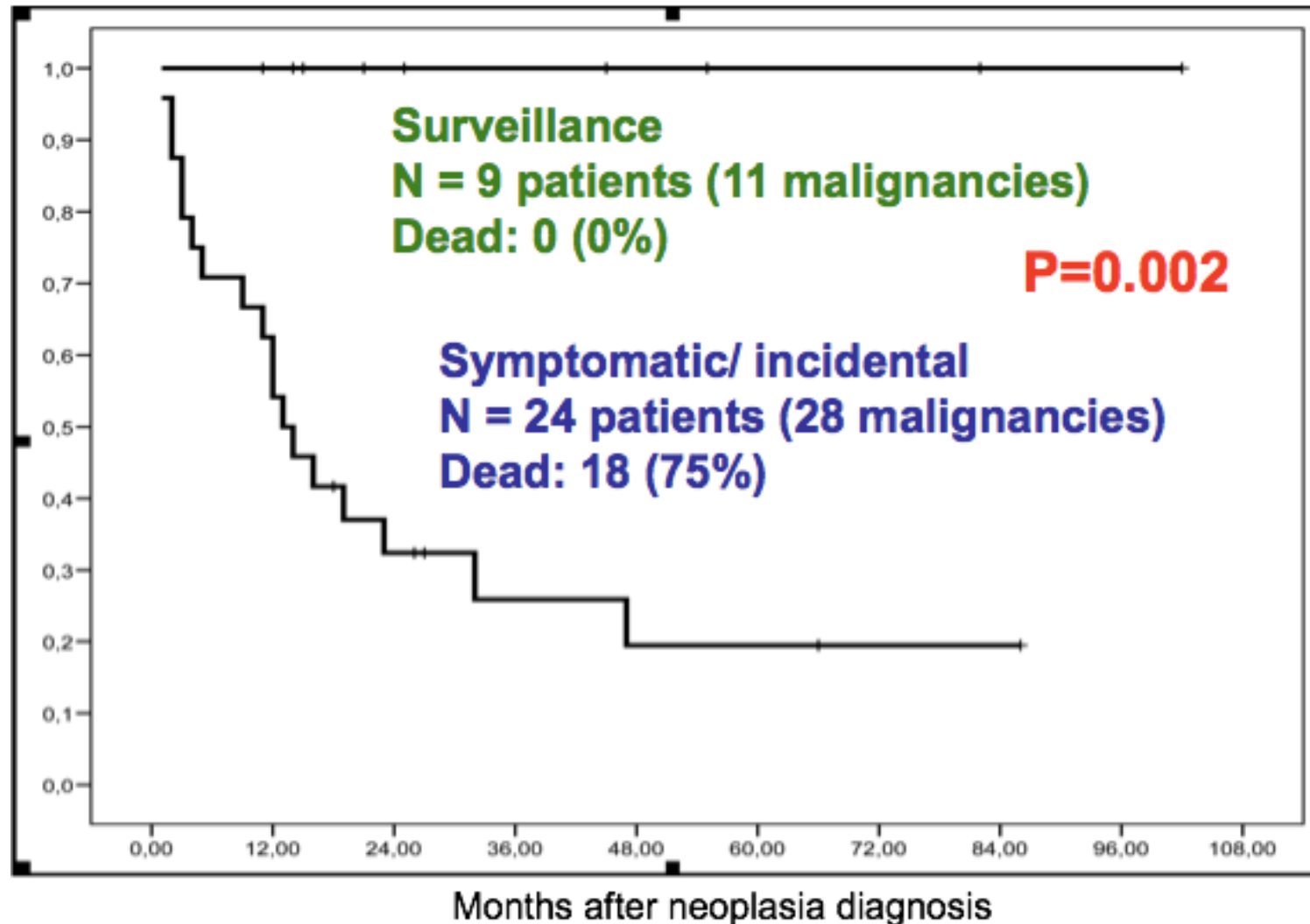
Recidiva de neoplasia cutánea después de cambiar CNI a SRL (TF)



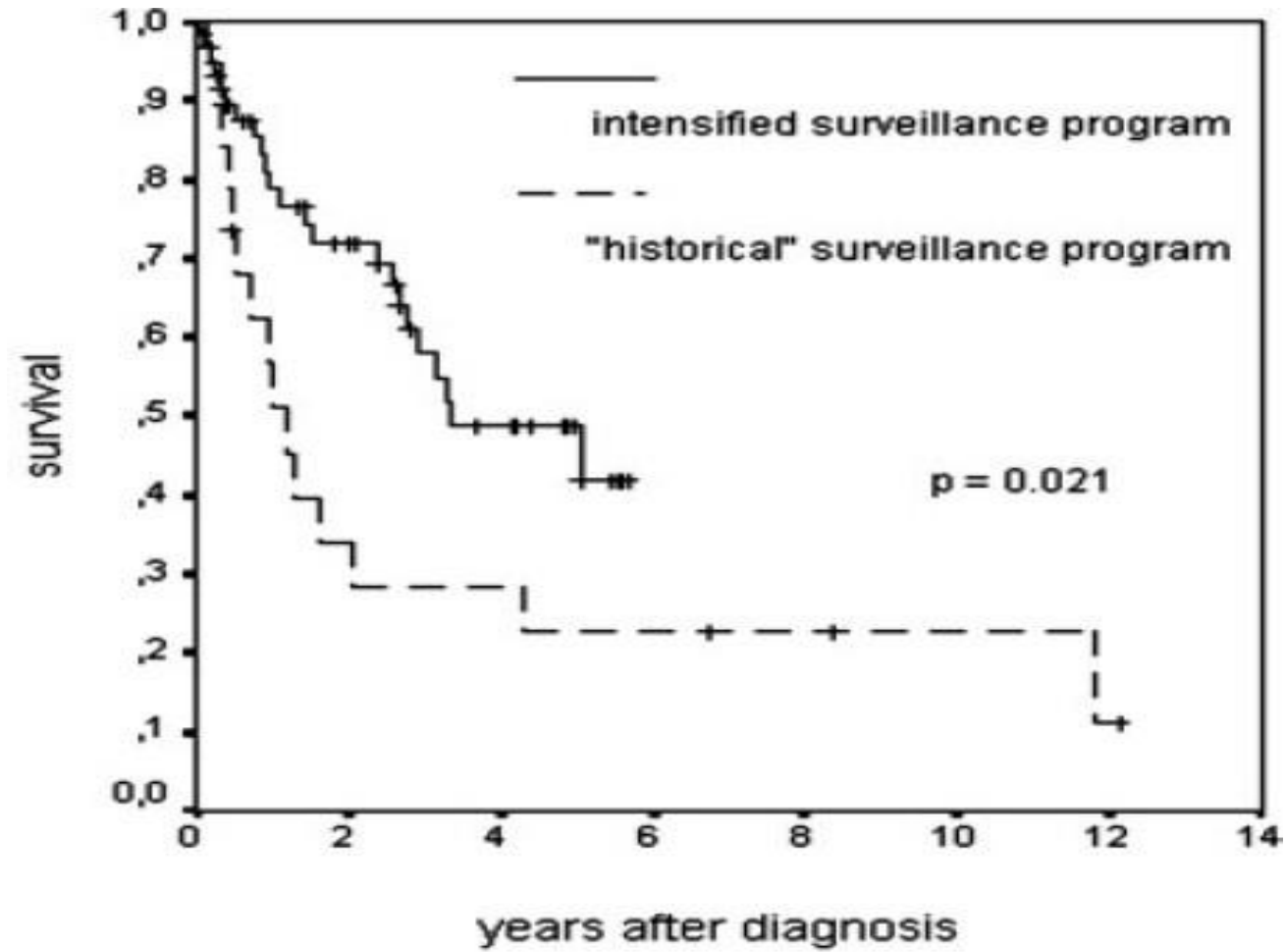
Neoplasias *de novo*

- Neoplasia u mortalidad post-trasplante hepático
- Factores de riesgo de neoplasia
- Papel de la inmunosupresión en la neoplasia
- Prevención
- **Diagnóstico precoz**

Efecto de la vigilancia de neoplasia post-TH en la mortalidad



La vigilancia intensiva de neoplasias reduce la mortalidad post



Vigilancia precoz de cáncer de pulmón

59 fumadores (> 20 paq-año)
TAC tórax (baja radiación) anual



Cáncer de pulmón: 7 (11.8%)



Estadio I: 5/7 (71%)

Estadio I en grupo histórico: 0/5

Diagnóstico precoz de neoplasias post-TH

- Fumadores: cabeza y cuello y pulmón anual
- Mujeres: mama cada 2 años
- Colitis ulcerosa: colorectal anual
- Varones > 55 años: PSA anual
- Mayores de 50 años: colorectal igual a población general
- Todos: Ecografía abdominal y Dermatología anual

Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines

More studies are required to inform cancer screening recommendations in SOTRs, and guideline development should involve transplant patients, oncologists and cancer screening specialists

Puntos clave

- La patología extrahepática es una frecuente causa de morbilidad y mortalidad tardía después del trasplante hepático
- En las complicaciones extrahepáticas destacan:
 - Enfermedad ósea: Morbilidad, pero poca mortalidad
 - Enfermedad renal: Morbilidad y FR mortalidad
 - Metabólico / CV: Frecuente morbilidad y mortalidad
 - Neoplasia: Frecuente causa de mortalidad.
- Los inmunosupresores pueden tener un importante influencia en estas complicaciones tardías.

Referencias

- Lucey. Long term-management of the successful adult liver transplant: 2012 Practice Guideline by the AASLD and the AST. Liver Transpl 2013;19:326.
- Neuberger. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: a guidance report and clinical checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplant (COMMIT) group. Transplantation 2017;101:S1.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Liver Transplantation. J Hepatol 2016;64:433.
- Castells. Detección precoz, prevención y manejo de la insuficiencia renal en el trasplante hepático. Gastroenterol Hepatol 2014;37:480.
- De novo malignancies following liver transplantation: impact and recommendations: Liver Transpl 2009;15:S90.
- Watt. Extrahepatic implications of metabolic syndrome. Liver Transpl 2013;19:S56.
- Charlton. ILTS Consensus Statement on immunosuppression in liver transplant recipients. Transplantation 2018;102:727.
- Levitsky. Protecting the kidney in liver transplant recipients: Practice-based recommendations from the AST liver and intestine community of practice. Am J Transplant 2016;16:2532.



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá