

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

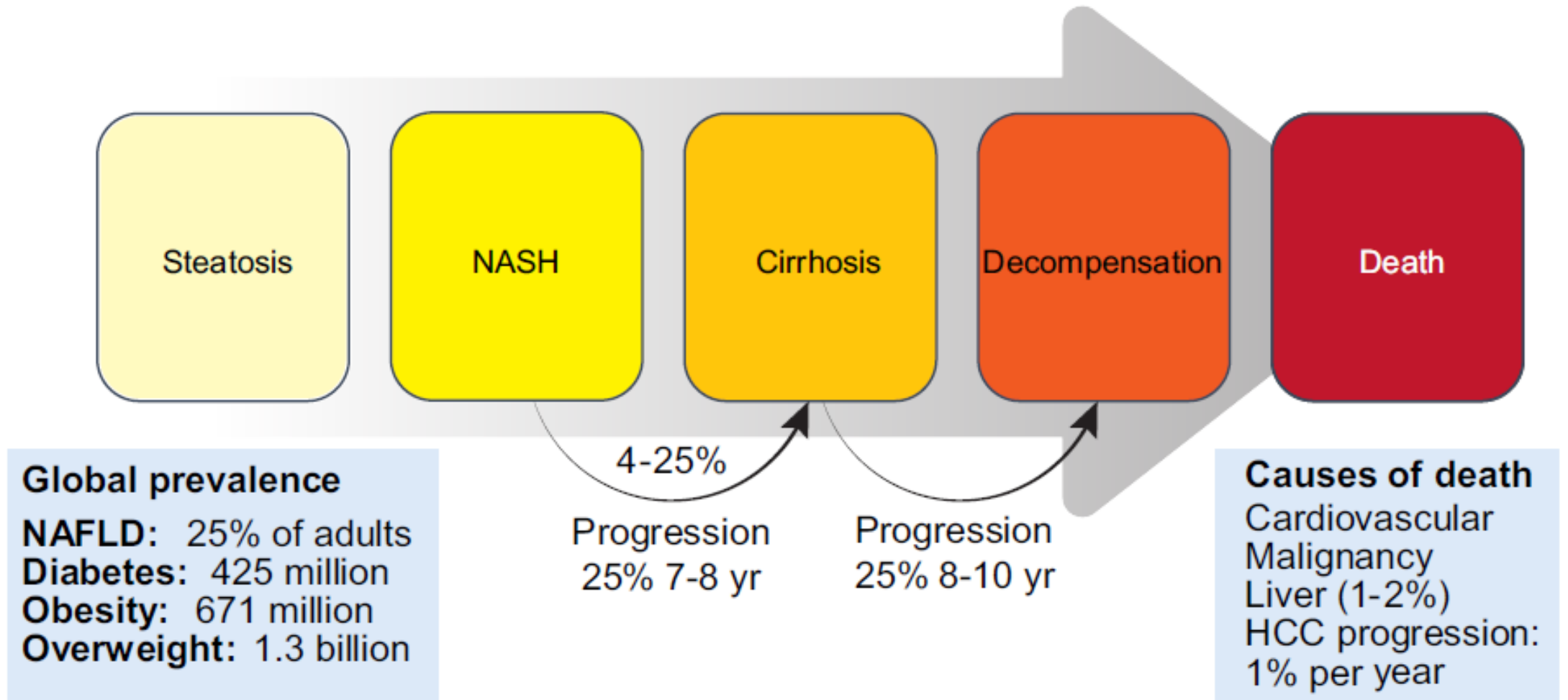
Asignatura: Trasplante Hepático

“NASH COMO INDICACIÓN DE TRASPLANTE: Selección de receptores y seguimiento posterior”

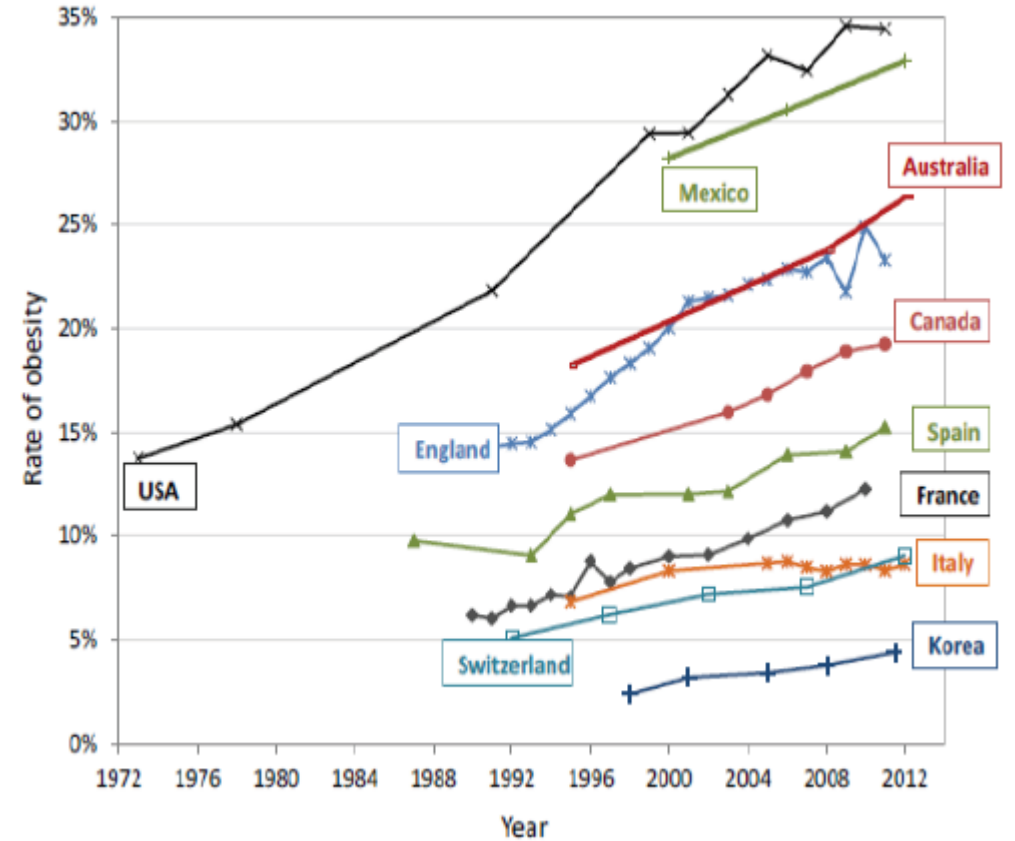
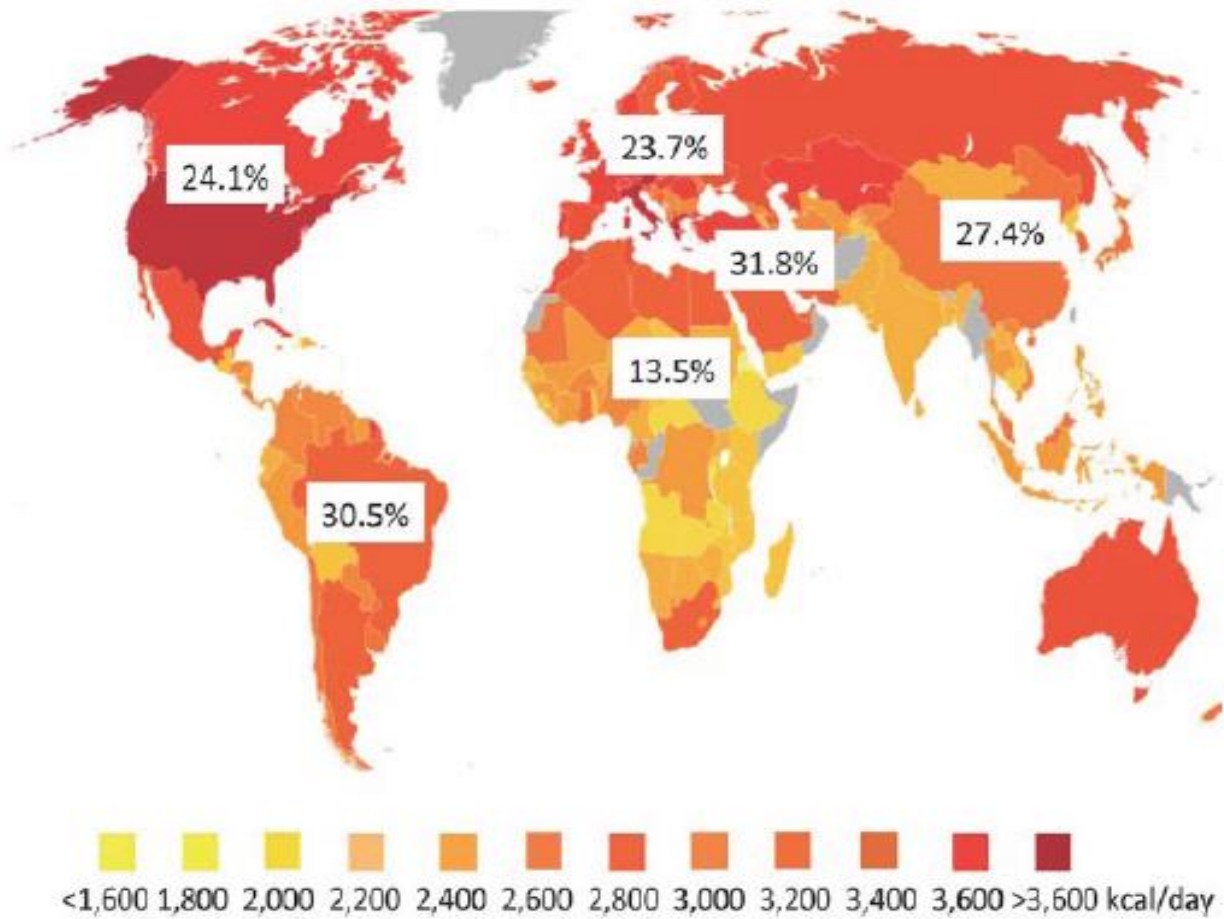
Manuel L. Rodríguez Perálvarez

Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, IMIBIC, CIBERehd

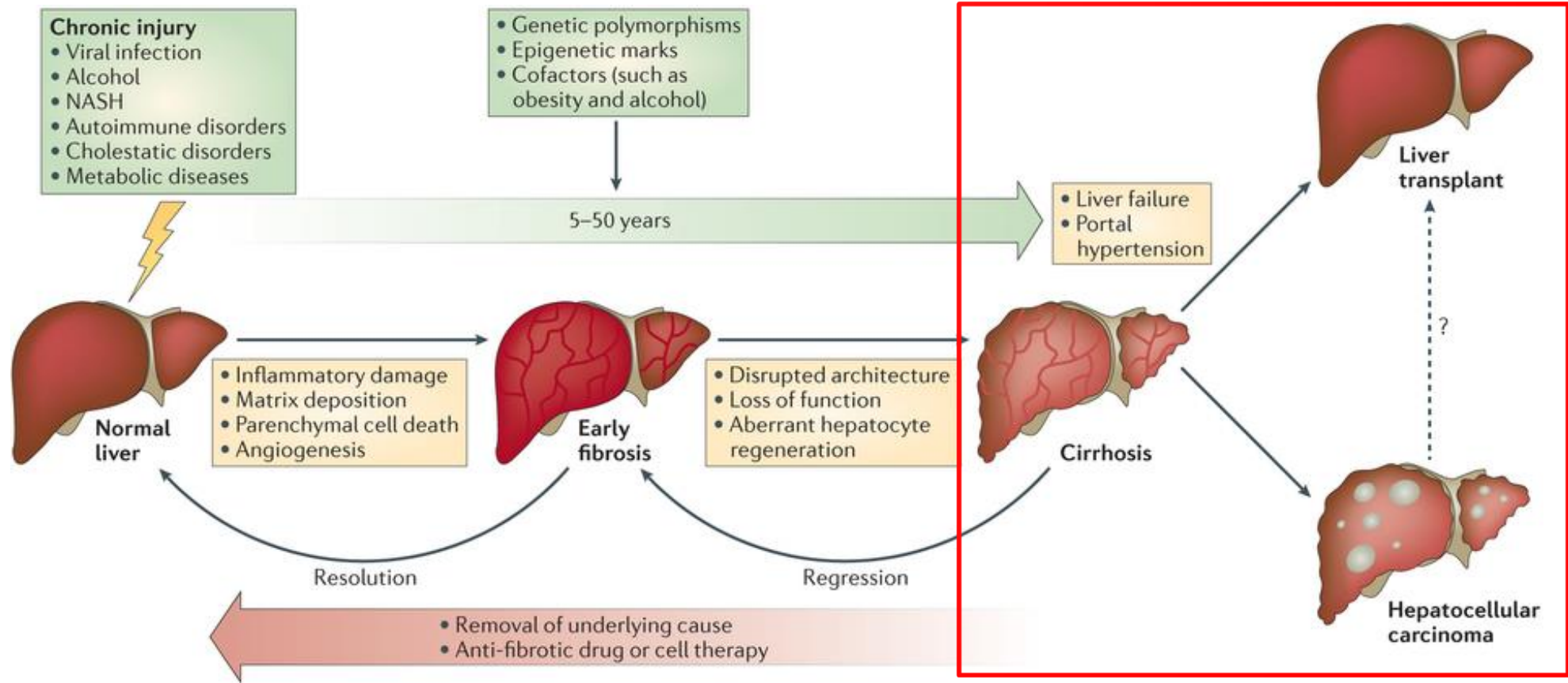
NASH a nivel global



Ingesta calórica, obesidad y NASH



Trasplante hepático en NASH



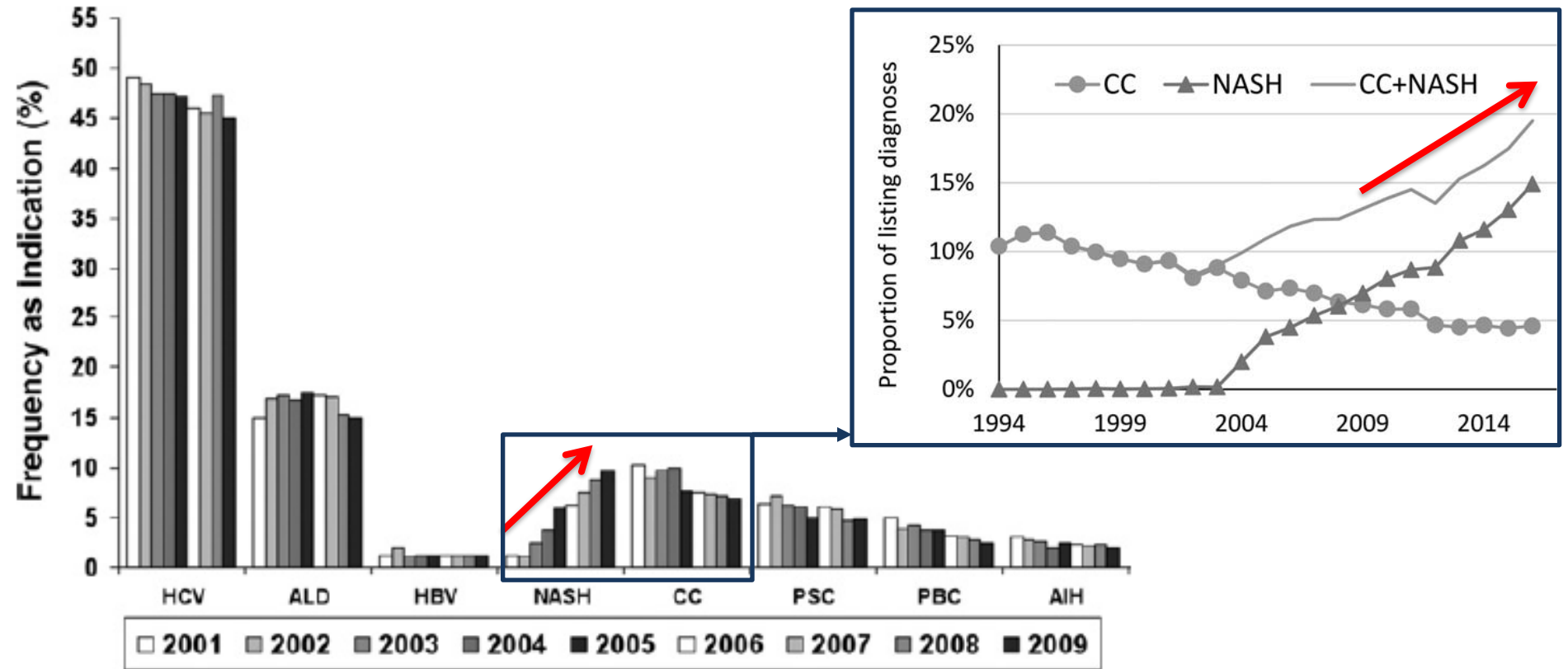
INSUF. HEPÁTICA

HEPATOCARCINOMA

INDIC. ESPECIALES



NASH como indicación de Trasplante (EEUU 2000-2016)



“2009: If current trends continue, NASH will become the leading indication for LT in the next 10 to 20 years”

NASH como indicación de Trasplante (una década después...)

“NASH has steadily increased as an etiology for LT and has now surpassed HCV as an indication for LT listing”

“NASH had risen to be the second leading indication for LT”

“In 2016, NASH was the leading indication for LT listings in females”

“NASH may become the leading overall indication for LT soon”

EN 2021...

Original Article

JOURNAL OF **CLINICAL AND EXPERIMENTAL HEPATOLOGY**

Nonalcoholic Steatohepatitis Becomes the Leading Indication for Liver Transplant Registrants Among US Adults Born Between 1945 and 1965



Farah Shirazi ^{*}, Jennifer Wang ^{*}, Robert J. Wong [†]

^{}Department of Medicine, California Pacific Medical Center, San Francisco, CA, USA and [†]Division of Gastroenterology and Hepatology, Alameda Health System – Highland Hospital, Oakland, CA, USA*



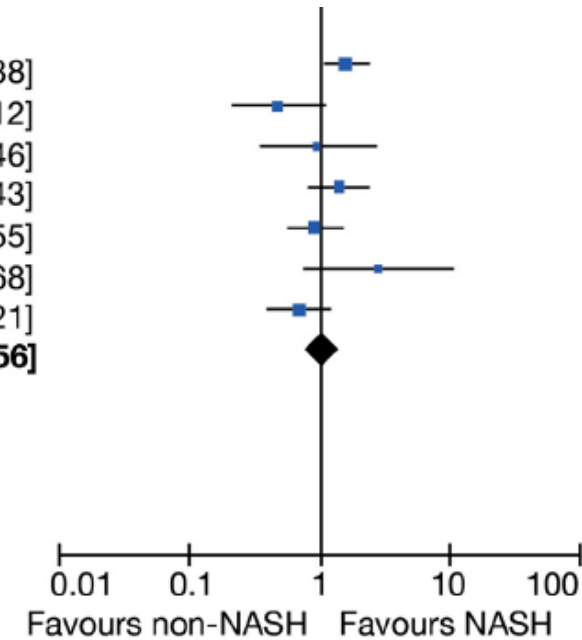
Resultados del trasplante en NASH

La supervivencia postrasplante es idéntica en pacientes trasplantados con NASH en comparación con otras etiologías

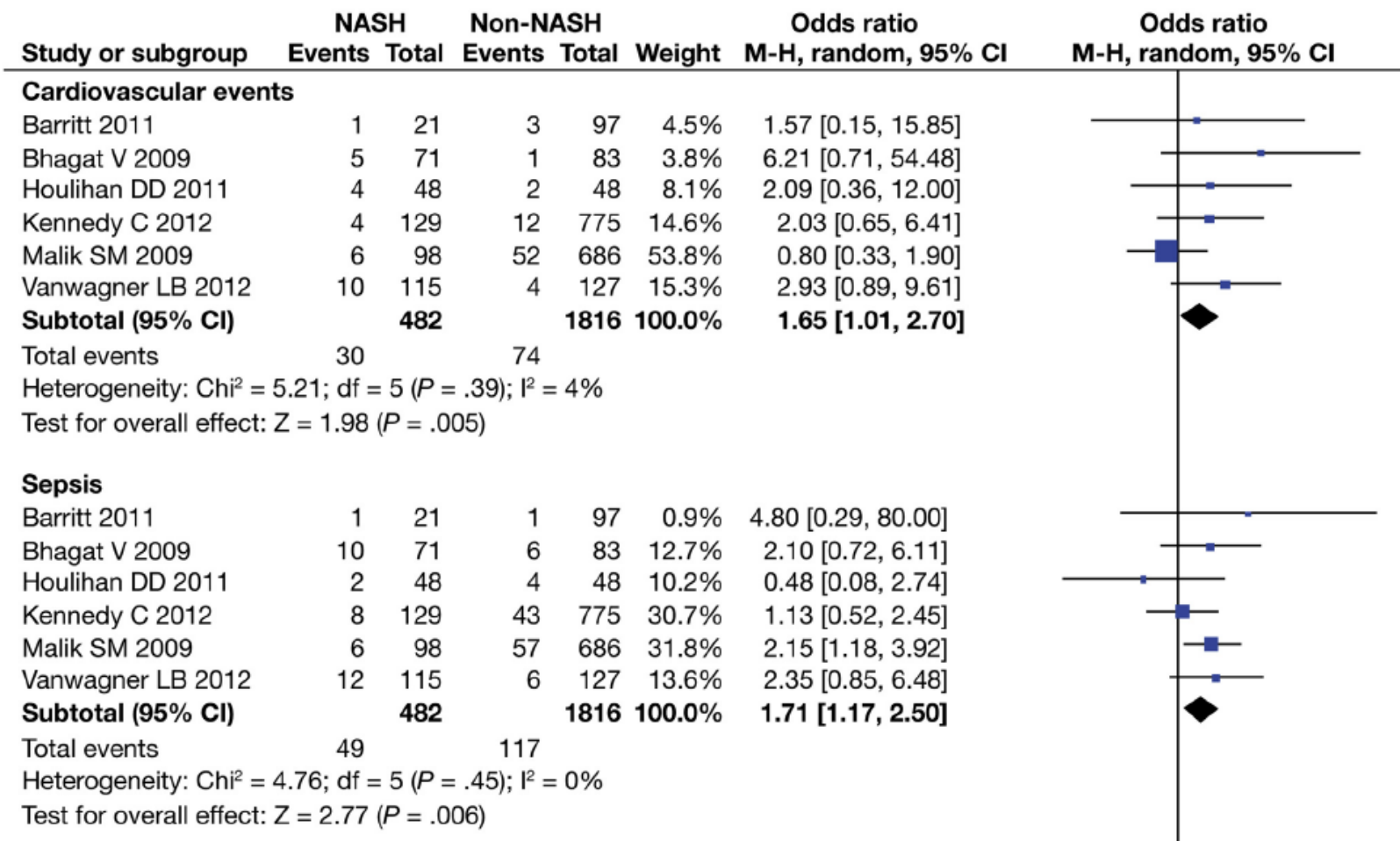
1.1.3 5-year patient survival

Agopian VG 2012	101	144	678	1150	21.2%	1.64 [1.12, 2.38]
Bhagat V 2009	53	71	71	83	11.3%	0.50 [0.22, 1.12]
Houlihan DD 2011	39	48	39	48	8.4%	1.00 [0.27, 1.46]
Kennedy C 2012	110	129	620	775	17.5%	1.45 [0.86, 2.43]
Malik SM 2009	71	98	502	686	18.6%	0.96 [0.60, 1.55]
Reddy SK 2012	17	20	55	83	5.8%	2.88 [0.78, 10.68]
Vanwagner LB 2012	70	115	87	127	17.2%	0.72 [0.42, 1.21]
Subtotal (95% CI)	625		2952	100.0%		1.09 [0.77, 1.56]

Total events 461 2052
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.12$; $\text{Chi}^2 = 13.82$, $\text{df} = 6$ ($P = .03$); $I^2 = 57\%$
Test for overall effect: $Z = 0.48$ ($P = .63$)



Resultados del trasplante en NASH



Resultados del trasplante en NASH

	30-day MACE		90-day MACE	
	Incidence rate ratio (IRR)	95% confidence interval	Incidence rate ratio (IRR)	95% confidence interval
Recipient female sex	1.0	.82-1.1	1.0	.84-1.3
Recipient age				
<45	Ref	Ref	Ref	Ref
45-64	1.8	1.2-2.7	2.0	1.4-2.8
65+	2.8	1.8-4.4	2.9	1.9-4.3
Atrial fibrillation pretransplant	6.9	5.0-9.6	6.1	4.5-8.3
Stroke pretransplant	6.3	1.6-25.4	4.8	1.2-19.2
Alcohol-induced cirrhosis	1.6	1.2-2.2	1.5	1.2-2.0
Nonalcoholic steatohepatitis	1.6	1.1-2.4	1.7	1.2-2.4
Creatinine, at transplant (per dL)	1.1	1.04-1.2	1.1	1.03-1.14

*MACE: major cardiovascular events

Riesgos a evitar

FALLO CARDIOCIRCULATORIO PRECOZ



Estrés quirúrgico ó postoperatorio

EVENTOS CARDIOVASCULARES TARDÍOS



Exposición crónica a inmunosupresores
Mal control de FRCV

VASCULOPATÍA SILENTE

Evaluación cardiológica pre-TH



*NOTAS:

Los factores de riesgo cardiovascular deben controlarse adecuadamente antes del trasplante

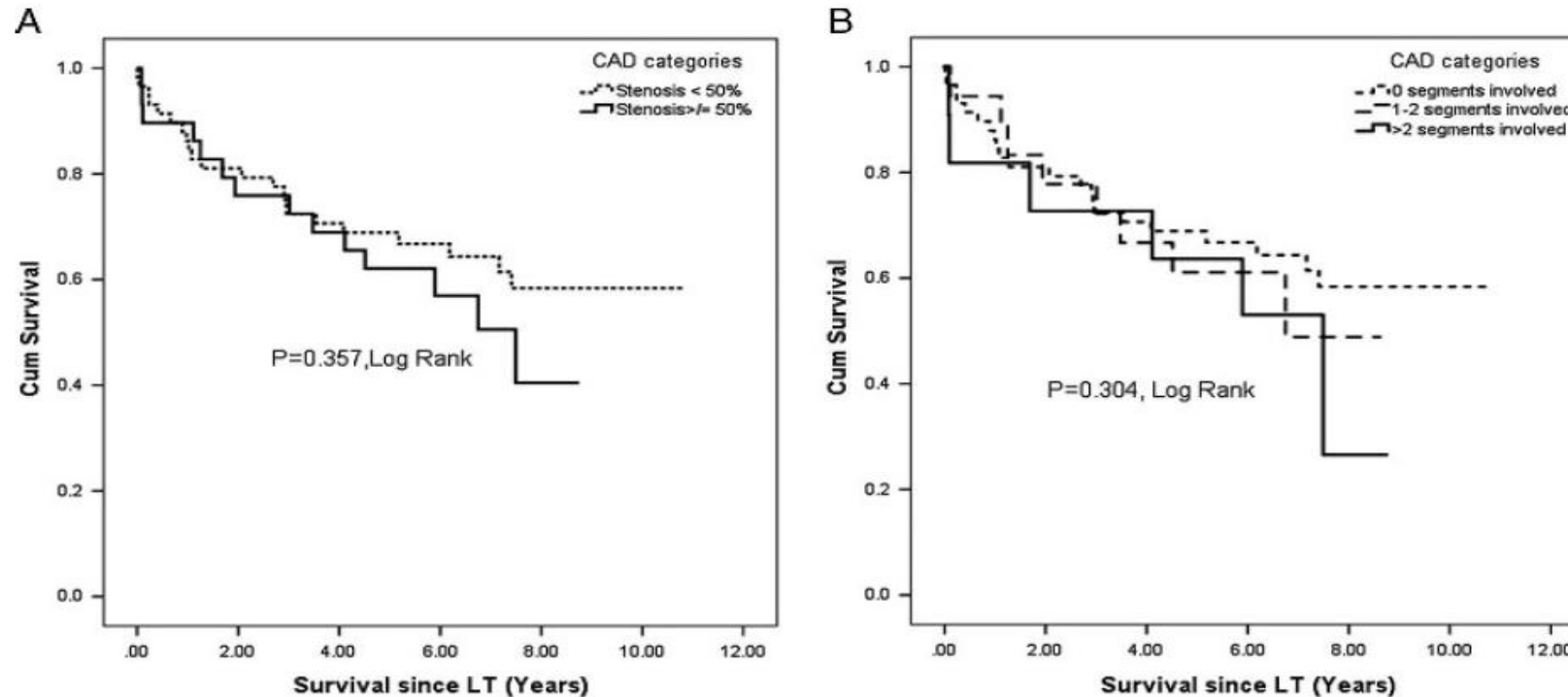
La presencia de vasculopatía clínicamente significativa debe ser tratada y estabilizada antes del trasplante

Revascularización pre-TH

Original Clinical Science—Liver



Outcome of Liver Transplant Recipients With Revascularized Coronary Artery Disease: A Comparative Analysis With and Without Cardiovascular Risk Factors



Contraindicaciones potenciales para Trasplante

Obesidad mórbida

Acúmulo de factores de riesgo CV

Síndrome metabólico de mal control

Vasculopatía silente no tratada

Trastornos psiquiátricos y no adherentes

EVALUACIÓN MULTIDISCIPLINAR

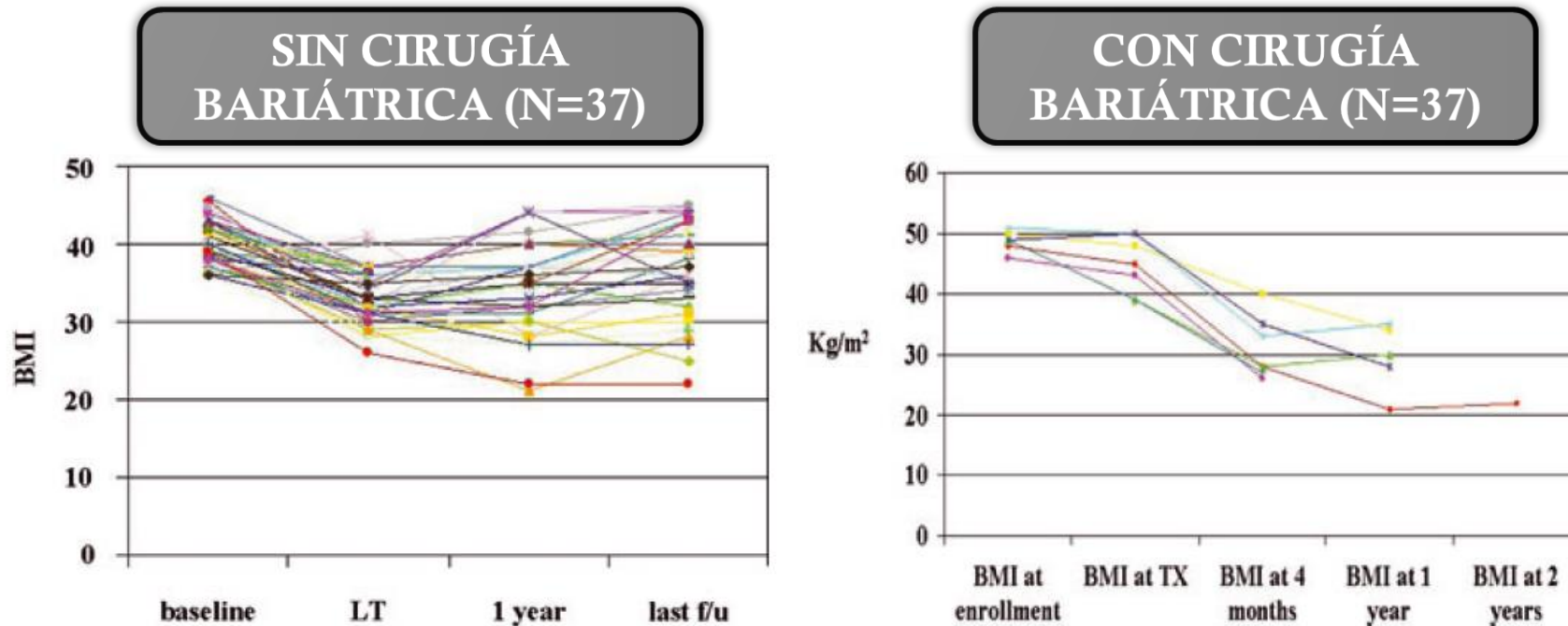
Priorización en Lista de Espera

**NO HAY EVIDENCIAS QUE APOYEN UNA
PRIORIZACIÓN DIFERENCIAL DE PACIENTES CON
NASH EN LISTA DE ESPERA**

**LA PRIORIZACIÓN DEPENDERÁ DE LA INDICACIÓN
DE TRASPLANTE Y NO DE LA ETIOLOGÍA DE LA
ENFERMEDAD HEPÁTICA**

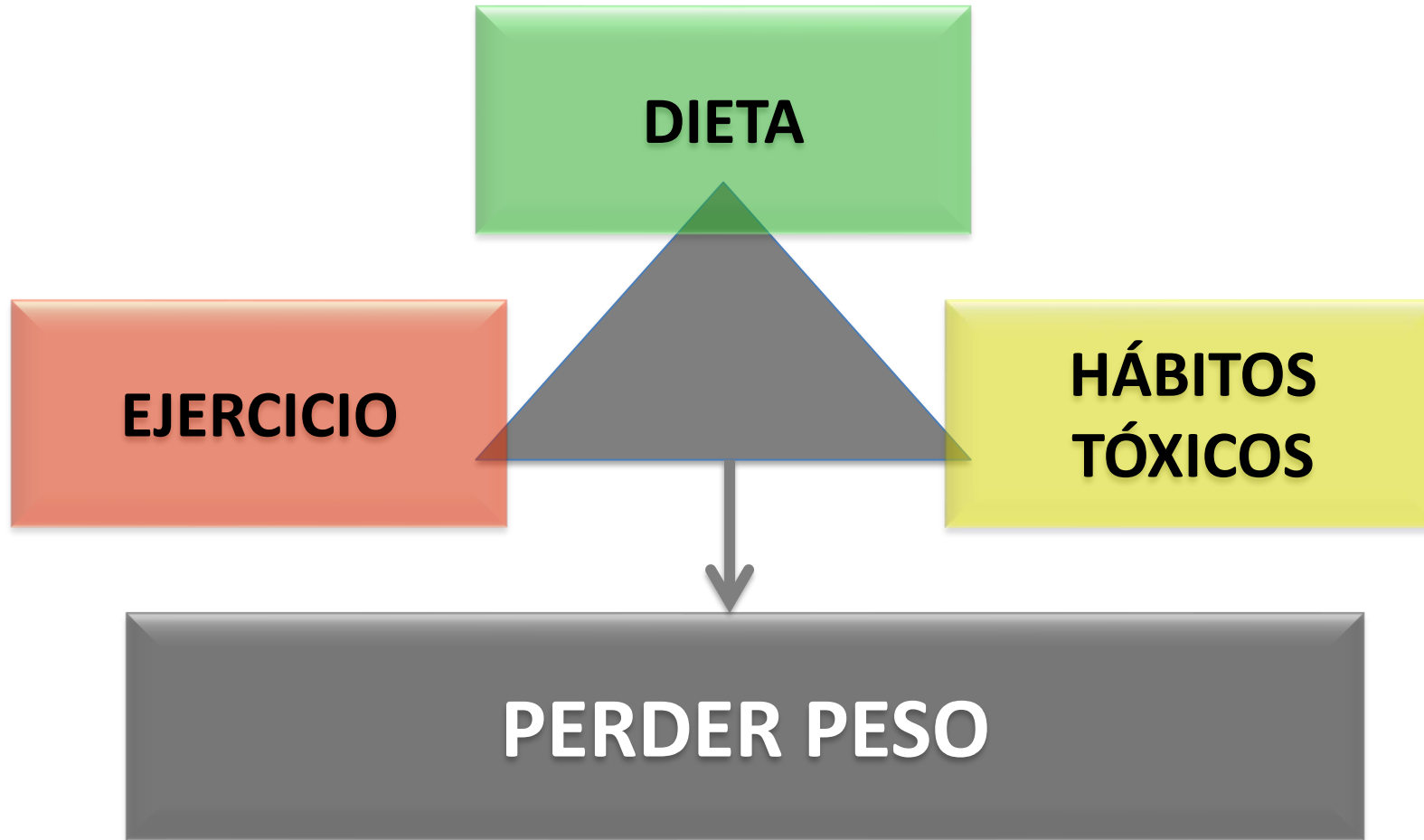
¿Cirugía bariátrica simultánea?

Combined Liver Transplantation and Gastric Sleeve Resection for Patients With Medically Complicated Obesity and End-Stage Liver Disease



Heimbach et al. *Am J Transplant* (2013)
Diwan et al. *Liver Transpl* (2018)

Modificación de los hábitos de vida



Seguimiento multidisciplinar

Control of Blood Pressure in Liver Transplant Recipients

Belinda Martínez-Saldivar,¹ Jhon Prieto,¹ Marina Berenguer,² Manuel de la Mata,³ José-Antonio Pons,⁴ Trinidad Serrano,⁵ Lourdes Rafael-Valdivia,¹ Victoria Aguilera,² Pilar Barrera,³ Pascual Parrilla,⁴ Sara Lorente,⁵ Angel Rubin,² Enrique Fraga,³ and Antoni Rimola^{1,6}

	Previous diagnosis of AHT (n=490)		No previous diagnosis of AHT (n=431)	
	Controlled AHT (n=332)	Uncontrolled AHT (n=158)	Normal BP (n=325)	Increased BP (n=106)
All patients				
Systolic BP	125 (120–130)	150 (140–160) ^a	120 (113–130)	148 (142–156) ^b
Diastolic BP	73 (70–80)	84 (78–90) ^a	73 (70–80)	85 (80–93) ^a
Diabetic patients:				
Number of patients	87	85	51	40
Systolic BP	120 (115–126)	146 (138–160) ^a	121 (117–130)	146 (140–155) ^b
Diastolic BP	70 (60–80)	83 (76–90) ^a	73 (70–79)	80 (80–90) ^b
Non diabetic patients:				
Number of patients	245	73	274	66
Systolic BP	127 (120–133) ^c	150 (143–160) ^a	120 (112–130)	149 (143–160) ^b
Diastolic BP	75 (70–80) ^c	86 (80–93) ^a	73 (70–80)	86 (80–95) ^{b,c}

Seguimiento multidisciplinar

Original Clinical Science—Liver



Controlling Diabetes After Liver Transplantation: Room for Improvement

Diego Alvarez-Sotomayor, MD,¹ Carla Satorres, MD,¹ Beatriz Rodríguez-Medina, MD,² Ignacio Herrero, MD, PhD,^{3,4} Manuel de la Mata, MD,⁵ Trinidad Serrano, MD,⁶ Manuel Rodríguez-Perálvarez, MD,⁵ Delia D'Avola, MD,^{3,4} Sara Lorente, MD,⁶ Angel Rubín, MD,¹ and Marina Berenguer, MD, PhD⁷

Diabetes (n = 157)	No. (%)
Adequate glycemic control (HbA1c < 7%)	94 (66.7) ^a
Physician responsible for management of DM	
Endocrinologist	28 (17.8)
Hepatologist	76 (48.4)
General practitioner	42 (26.8)
Self-control	11 (7.0)
Exercise	
None/Light	106 (67.5)
Moderate/Vigorous	51 (32.5)
Diet	
Free	56 (35.7)
Restricted	101 (64.3)
Retinopathy screening ^b	76 (48.4)
Nephropathy screening ^c	74 (47.1)
Neuropathy screening ^d	7 (4.5)
Diabetic foot screening ^e	9 (5.7)

Control inadecuado: 35,7%

No cribado de patología asociada

No adherencia a hábitos de vida saludables

Recurrencia de NASH post-trasplante

- Entre el 20% y el 30% de los pacientes con TH por NASH pueden presentar recidiva de la enfermedad sobre el injerto.
- La presentación clínica es idéntica a la observada en pacientes no trasplantados.
- La evolución de la enfermedad podría ser más rápida.
- No existe evidencia sobre un aumento del riesgo de pérdida del injerto
- La clave para su prevención es el control metabólico óptimo y la adaptación del tratamiento inmunosupresor.

Riesgo cardiovascular e inmunosupresión

FÁRMACO	HTA	DM	LÍPIDOS	OBESIDAD	S. METABÓL
Tacrolimus	■	■	■	■	■
Ciclosporina	■	■	■	■	■
Corticoides	■	■	■	■	■
Everolimus	■	■	■	■	■
MMF	■	■	■	■	■

■ Escasa/nula influencia

■ Influencia moderada

■ Influencia importante

- Relación directa entre inmunosupresión y eventos cardiovasculares ampliamente aceptada pero con limitada evidencia.
- Probable relación dosis y tiempo-dependiente.
- En pacientes con NASH el efecto podría ser mayor al existir un riesgo cardiovascular basal significativo.

Inmunosupresión en NASH: Protocolos sin corticoides

RECHAZO AGUDO

Study or subgroup	Gluc avoid n/N	Gluc cont n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI
I Glucocorticosteroid avoidance					
Belli 2001	5/11	7/13		5.6 %	0.84 [0.37, 1.92]
Ju 2012	4/43	3/44		2.6 %	1.36 [0.32, 5.74]
Lerut 2008	18/78	16/78		13.9 %	1.13 [0.62, 2.04]
Llado 2006	17/96	13/102		10.9 %	1.39 [0.71, 2.70]
Margarit 2005	11/30	10/33		8.3 %	1.21 [0.60, 2.43]
Pelletier 2013	10/50	7/50		6.1 %	1.43 [0.59, 3.45]
Ramirez 2013	1/20	1/20		0.9 %	1.00 [0.07, 14.90]
Reggiani 2005	9/12	3/18		2.1 %	4.50 [1.52, 13.30]
Studenik 2005	7/20	3/19		2.7 %	2.22 [0.67, 7.34]
Tisone 1999	4/23	4/22		3.5 %	0.96 [0.27, 3.36]
Subtotal (95% CI)	383	399		56.5 %	1.37 [1.04, 1.81]

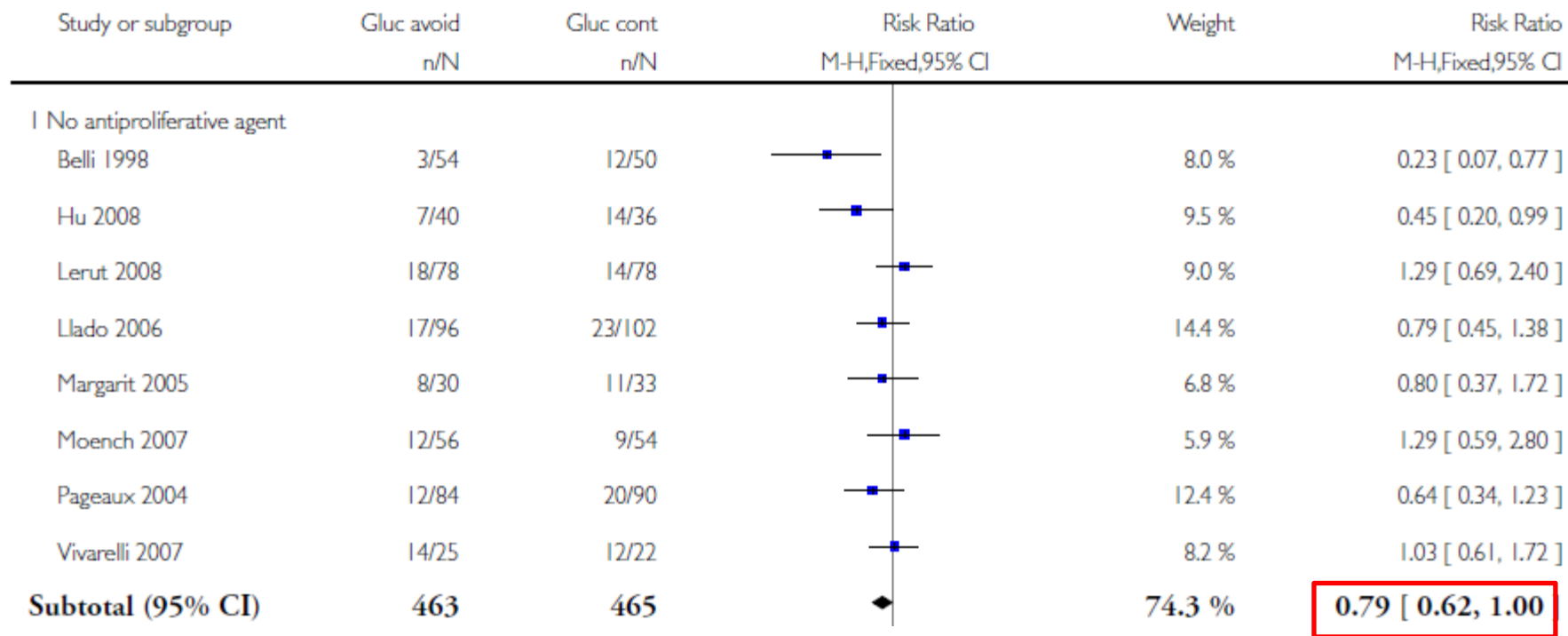
Inmunosupresión en NASH: Protocolos sin corticoides

HIPERTENSIÓN

Study or subgroup	Gluc avoid n/N	Gluc cont n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI
I Glucocorticosteroid avoidance					
Ju 2012	2/43	9/44		4.3 %	0.23 [0.05, 0.99]
Lerut 2008	6/78	10/78		4.8 %	0.60 [0.23, 1.57]
Llado 2006	48/96	60/102		28.0 %	0.85 [0.66, 1.10]
Margarit 2005	4/30	9/33		4.1 %	0.49 [0.17, 1.42]
Pelletier 2013	28/50	24/50		11.6 %	1.17 [0.80, 1.70]
Reggiani 2005	2/12	5/18		1.9 %	0.60 [0.14, 2.60]
Subtotal (95% CI)	309	325		54.7 %	0.81 [0.66, 1.00]

Inmunosupresión en NASH: Protocolos sin corticoides

DIABETES



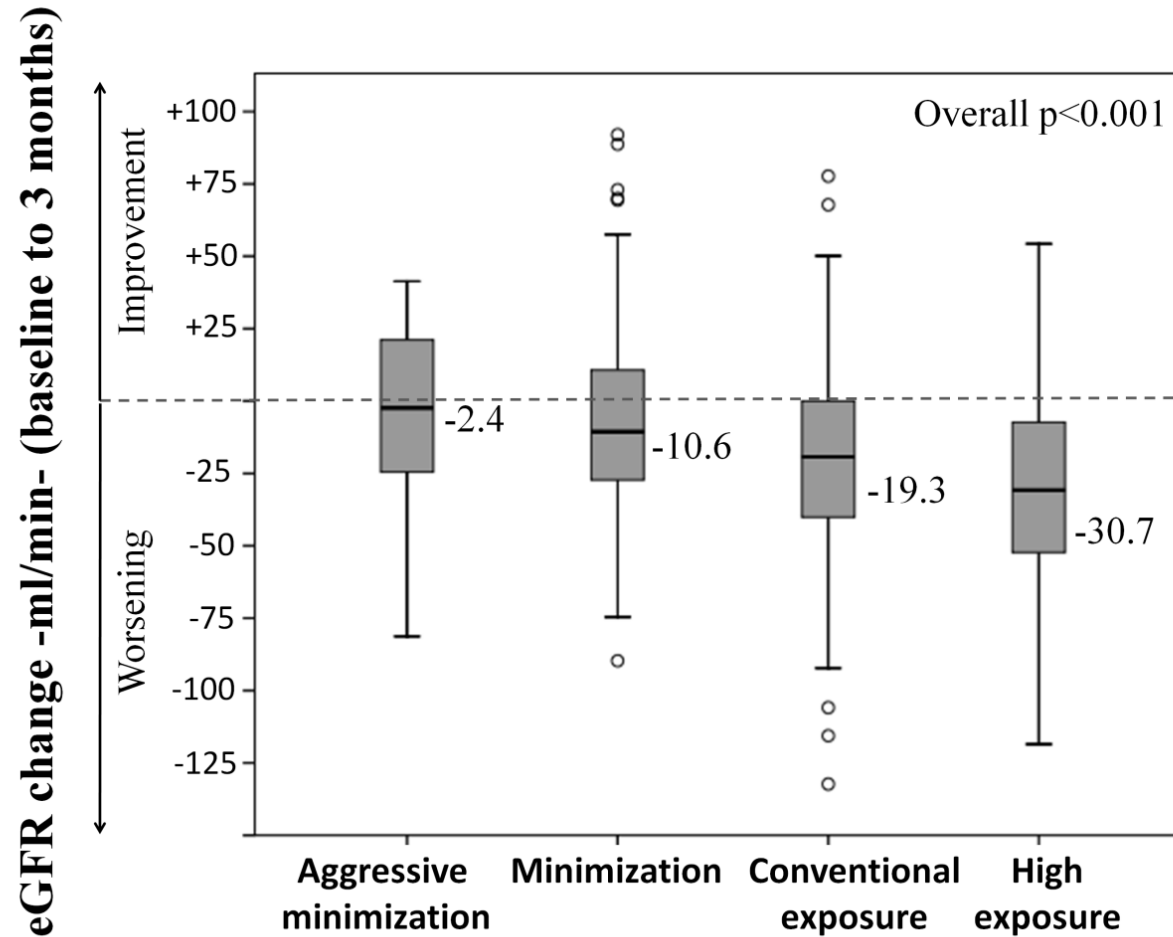
Inmunosupresión en NASH: Minimización ICN y nefroprotección

Cardiovascular Disease Outcomes Related to Early Stage Renal Impairment After Liver Transplantation

Lisa B. VanWagner, MD,^{1,2,3} Samantha Montag, MS,² Lihui Zhao, PhD,² Norrina B. Allen, PhD,² Donald M. Lloyd-Jones, MD,^{2,4} Arighno Das, BA,¹ Anton I. Skaro, MD, PhD,⁵ Samuel Hohmann, PhD,⁶ John J. Friedewald, MD,^{3,7} and Josh Levitsky, MD, MSc^{1,3}

eGFR trajectory group	Unadjusted	Multivariable model + baseline eGFR
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Severe stable	5.05 (2.50-10.22)	1.41 (0.52-3.76)
Moderate stable	2.43 (1.35-4.35)	0.88 (0.41-1.88)
Mild-slow decrease	1.35 (0.75-2.46)	0.85 (0.44-1.65)
Mild stable	Reference	Reference
Normal rapid decrease	7.07 (2.77-18.02)	10.55 (3.02-36.85)
Normal slow decrease	2.05 (0.75-5.57)	4.90 (1.42-16.78)

Inmunosupresión en NASH: Minimización ICN y nefroprotección





Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



REVISIÓN

Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica



- Los protocolos de inmunosupresión libres de esteroides y con minimización del inhibidor de calcineurina (apoyándose en terapias de inducción y/o micofenolato) podrían ser beneficiosos en pacientes con EHNA sometidos a TH (B1).
- La utilización de inhibidores de mTOR no es de primera elección en pacientes con EHNA debido a su efecto negativo sobre el perfil lipídico. No obstante, podrán administrarse cuando el beneficio clínico esperado sea significativo (B2).





OPEN

Transplantation ■ April 2017 ■ Volume 101 ■ Number 4

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 Transplantation (COMMIT) Group

Ensure that patients undergo regular surveillance every 3 months in the first year and annually thereafter for risk factors for CVE (eg, BP, lipids, HbA1c). *(Level 5)*

Manage risk factors for CVE according to current established treatment guidelines. Because specific guidelines for liver transplant recipients are lacking, guidelines for normal individuals (ie, nontransplant recipients) should be followed. *(Level 5)*

CONCLUSIONES

1. Los pacientes NASH presentan un **riesgo elevado de eventos cardiovasculares** antes y después del trasplante.
2. La **acumulación de factores de riesgo** cardiovascular debe ser motivo de **no inclusión** de un paciente en lista de espera.
3. La **evaluación pretrasplante** debe incluir un **examen cardiovascular detallado** para detectar vasculopatía silente, incluyendo pruebas de estrés.
4. En pacientes con **obesidad mórbida** candidatos a trasplante, se puede considerar la realización de cirugía bariátrica.
5. Los **protocolos de inmunosupresión libres de esteroides y con minimización del inhibidor de calcineurina podrían ser beneficiosos** en pacientes con NASH. Los protocolos basados en **inhibidores de mTOR deben evitarse.**



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá