

# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

**UAM**  
Universidad Autónoma  
de Madrid

 Universidad  
de Alcalá

ASIGNATURA 8. TRASPLANTE HEPÁTICO

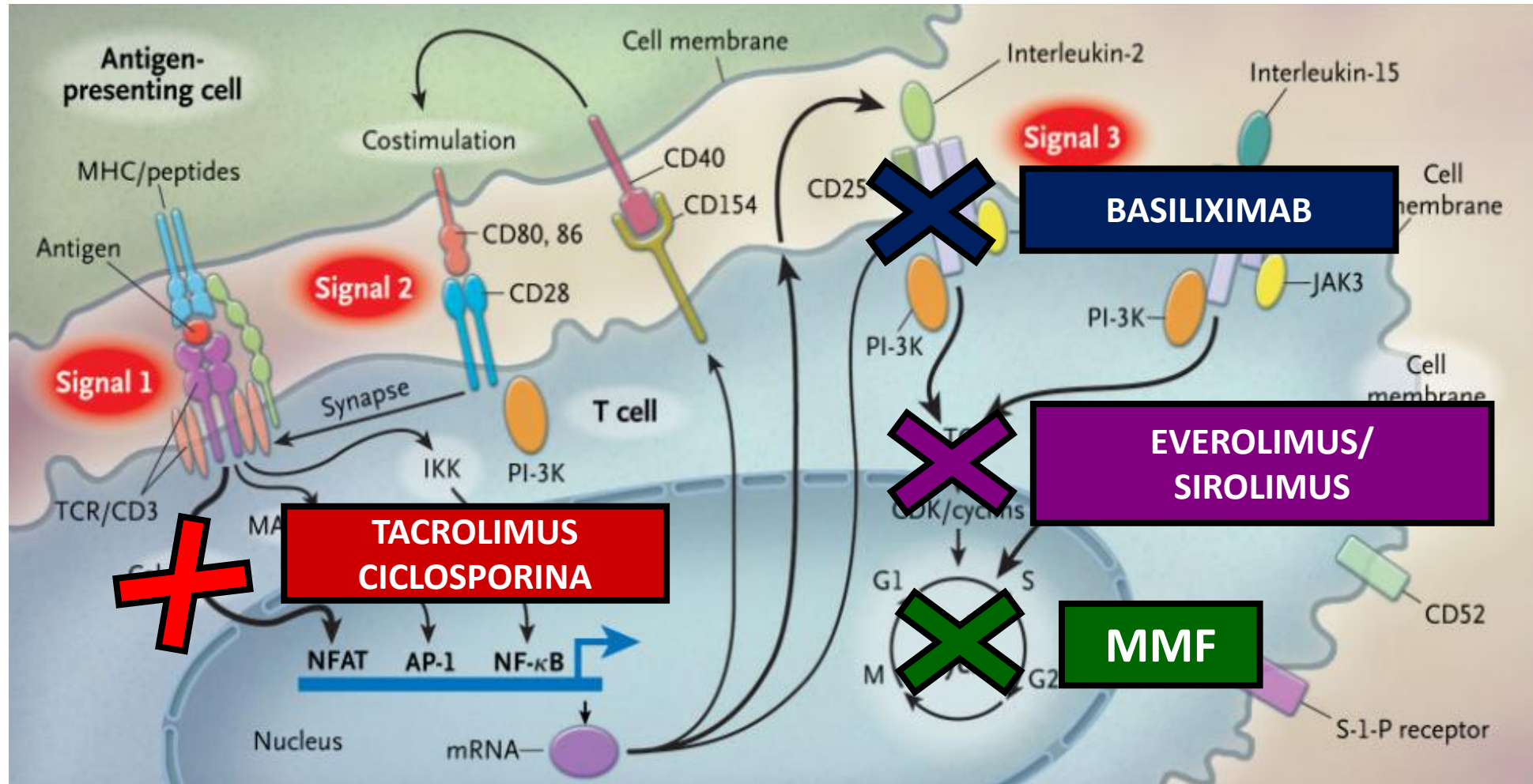
## ¿Qué debe saber un hepatólogo no trasplantador del tratamiento inmunosupresor? **INMUNOSUPRESIÓN PERSONALIZADA**

Manuel L. Rodríguez Perálvarez  
Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd,  
Universidad de Córdoba

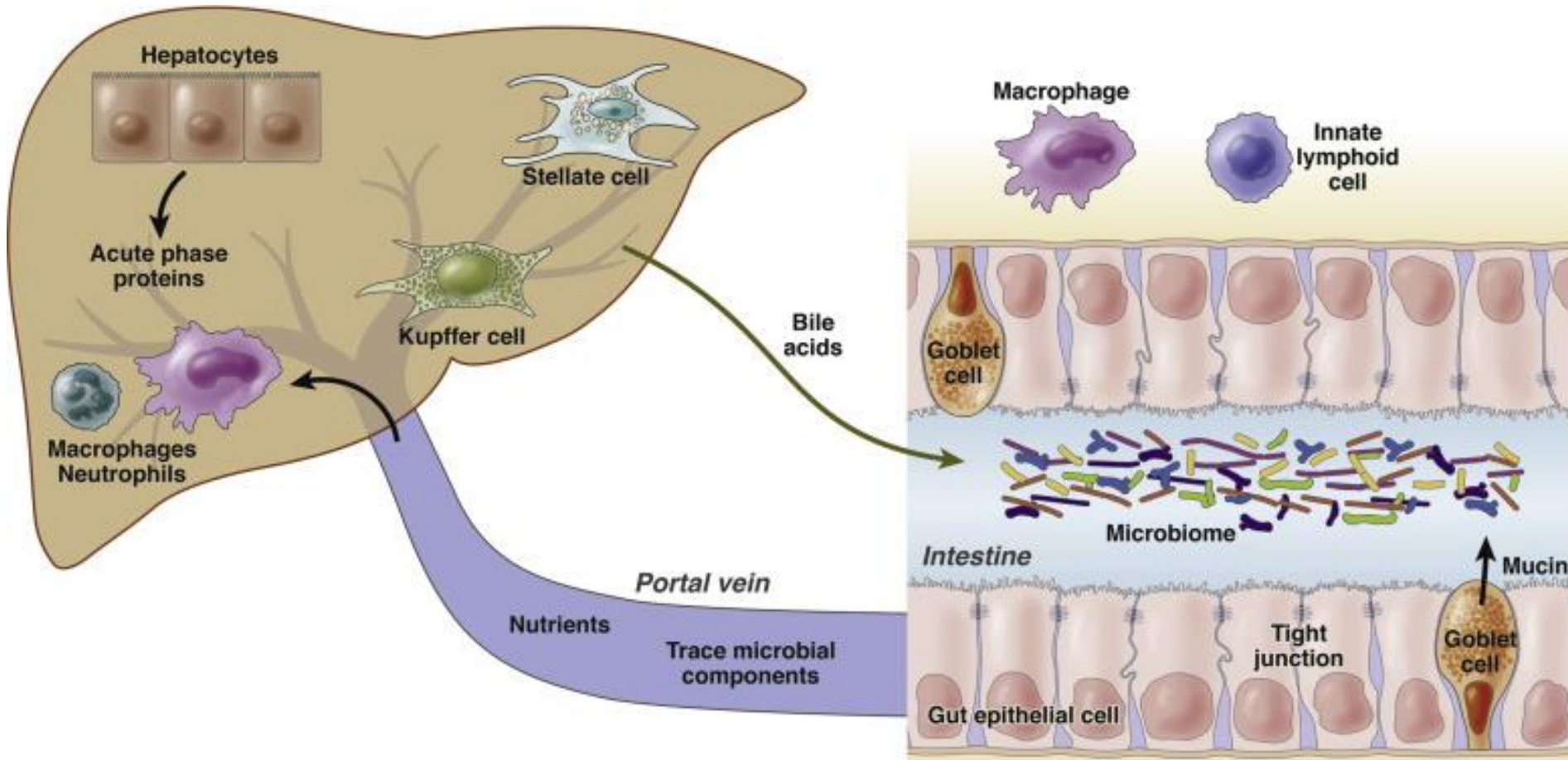
# Formas clínicas de rechazo del injerto

	HIPERAGUDO	CELULAR AGUDO	HUMORAL AGUDO	CRÓNICO
<b>Prevalencia</b>	--	20%-60%	¿?	<5%
<b>Sospecha clínica</b>	ABO incomp Disfx injerto grave	Disfx injerto (< 6 meses)	Aparición DSA tipo II Disfx injerto	Disfx injerto (>12 meses)
<b>Diagnóstico</b>	Biopsia	Biopsia	Biopsia	Biopsia
<b>Tratamiento</b>	Retrasplante	Bolos esteroides	¿?	Incremento IMS
<b>Pronóstico</b>	Grave	Leve	Desconocido	Grave

# Inmunosupresores en trasplante

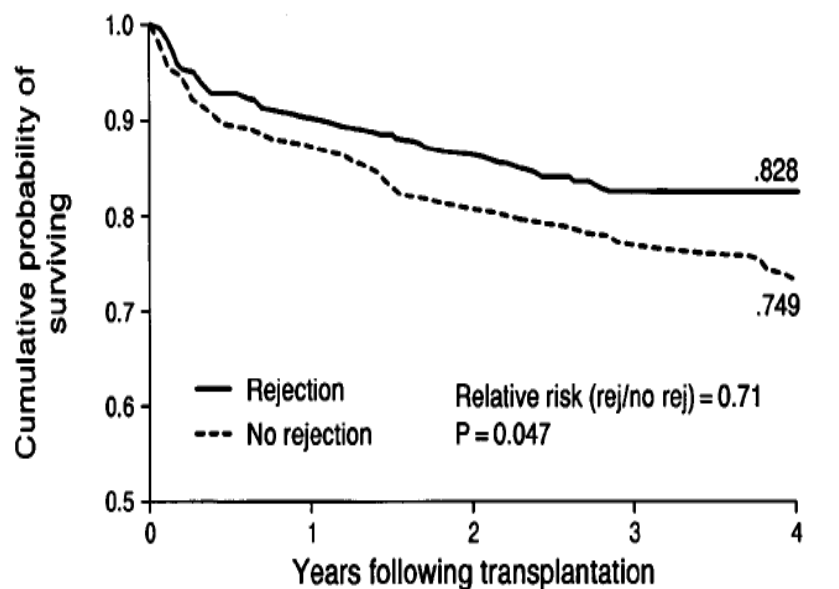


# El Hígado es un órgano privilegiado



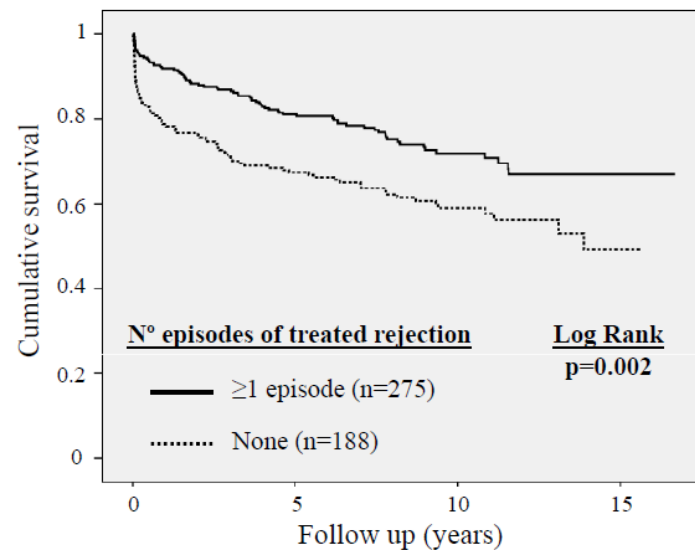
# Error interpretativo frecuente

RECHAZO AGUDO  $\neq$  PÉRDIDA INJERTO



Number remaining under observation		0	1	2	3	4
No rejection	762	342	259	162	90	
Rejection	0	334	247	162	86	

Wiesner, *Hepatology* (1998)



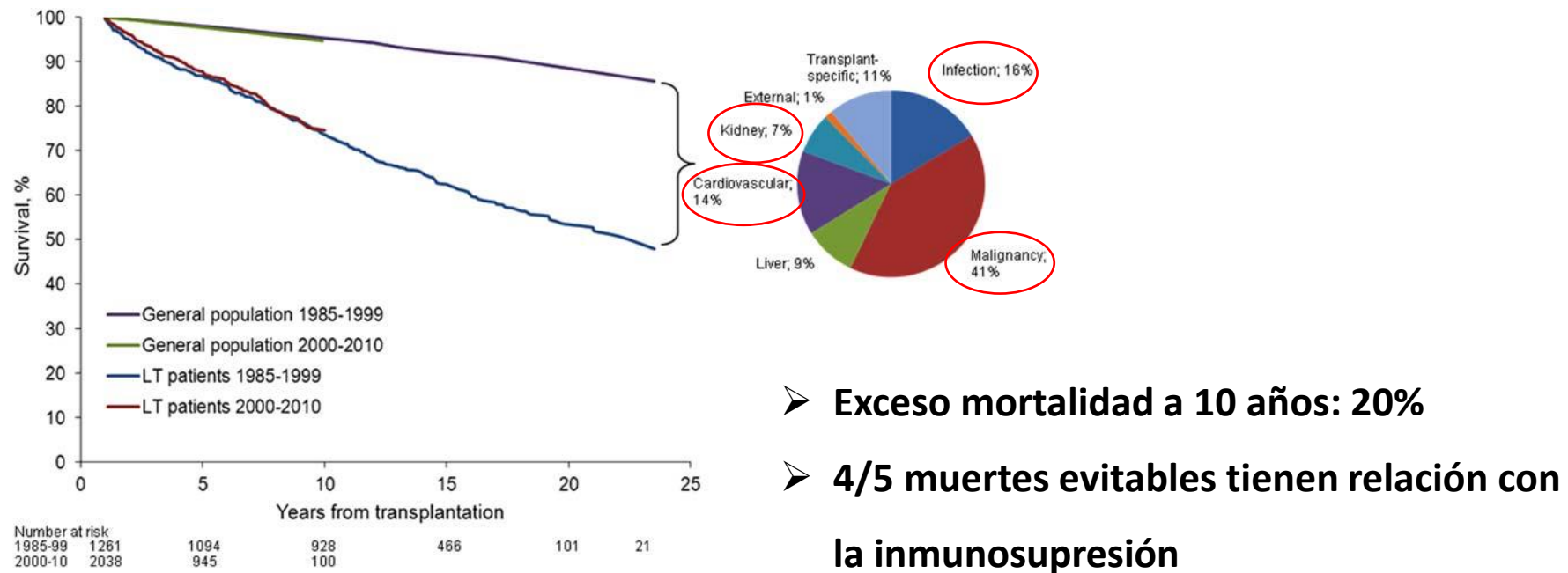
Mortality overall (n° at risk)	Follow up (years)		
	3 years	5 years	10 years
≥1 episode of rejection	13.7% (231)	19.8% (198)	29.5% (73)
None	29.6% (108)	33% (110)	41.3% (51)

Rodríguez-Perálvarez, *J Hepatol* (2013)

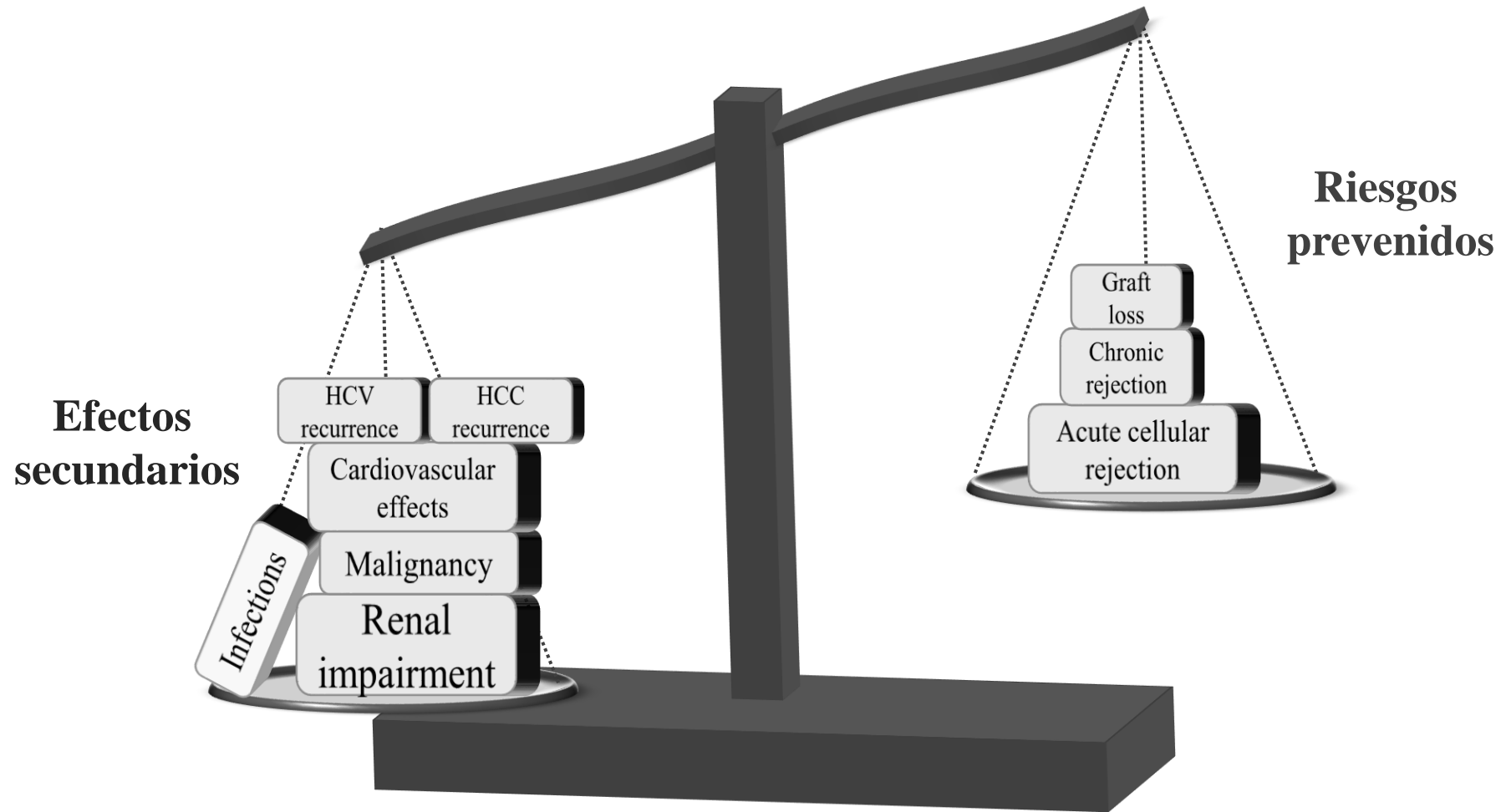


# Causas de mortalidad post-trasplante

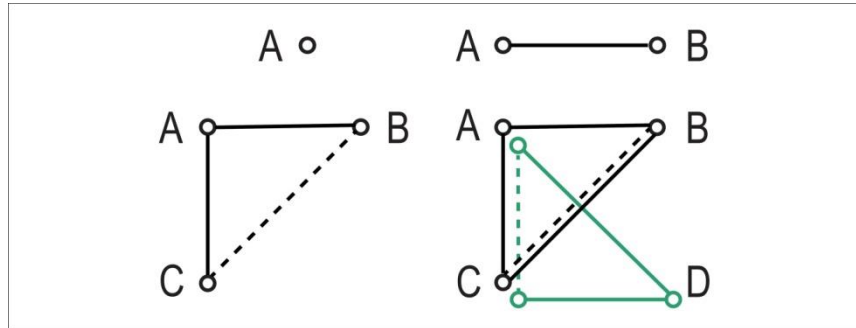
## Differences in Long-Term Survival Among Liver Transplant Recipients and the General Population: A Population-Based Nordic Study



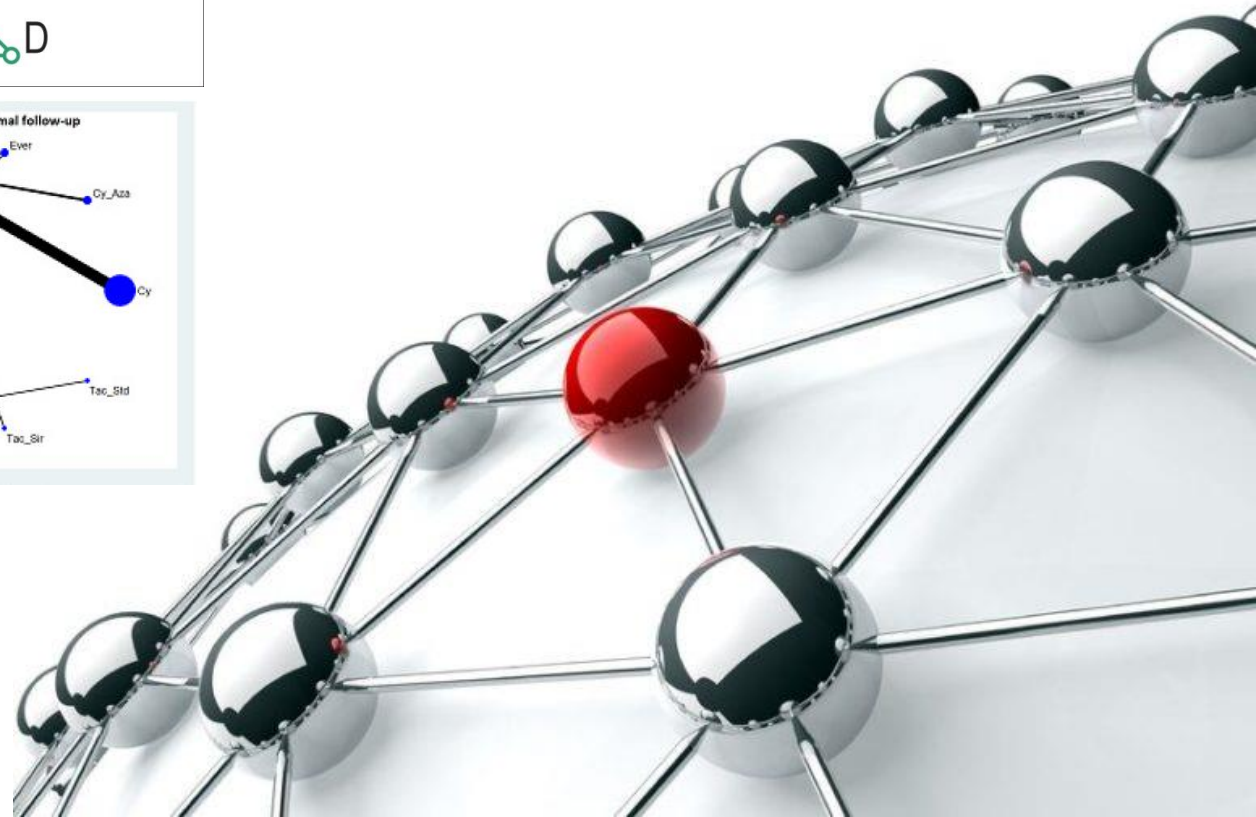
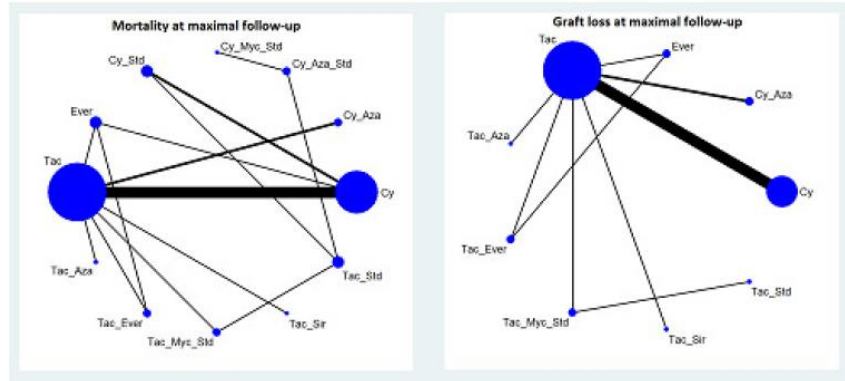
# Balancear los riesgos y beneficios del tratamiento inmunosupresor



# ¿Existe un régimen inmunosupresor ideal?



**META-ANÁLISIS EN RED**

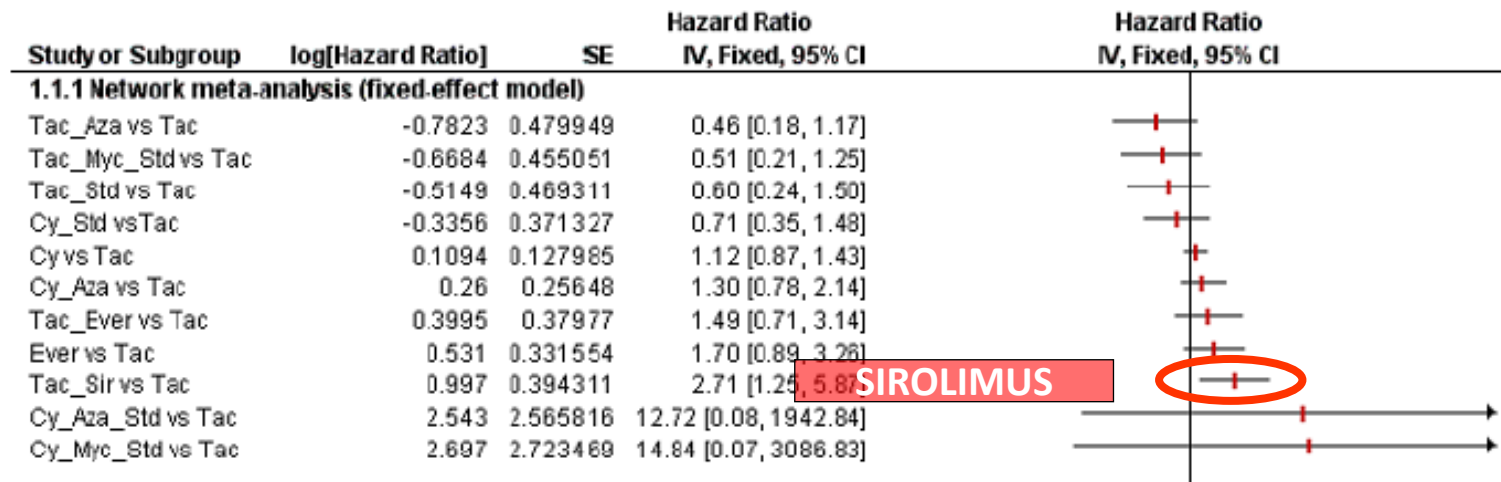




# Meta-análisis en red

## Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis (Review)

**Sirolimus containing regimes were associated with increased mortality**



Rodríguez-Perálvarez, *Cochrane Database Syst Rev* (2017)

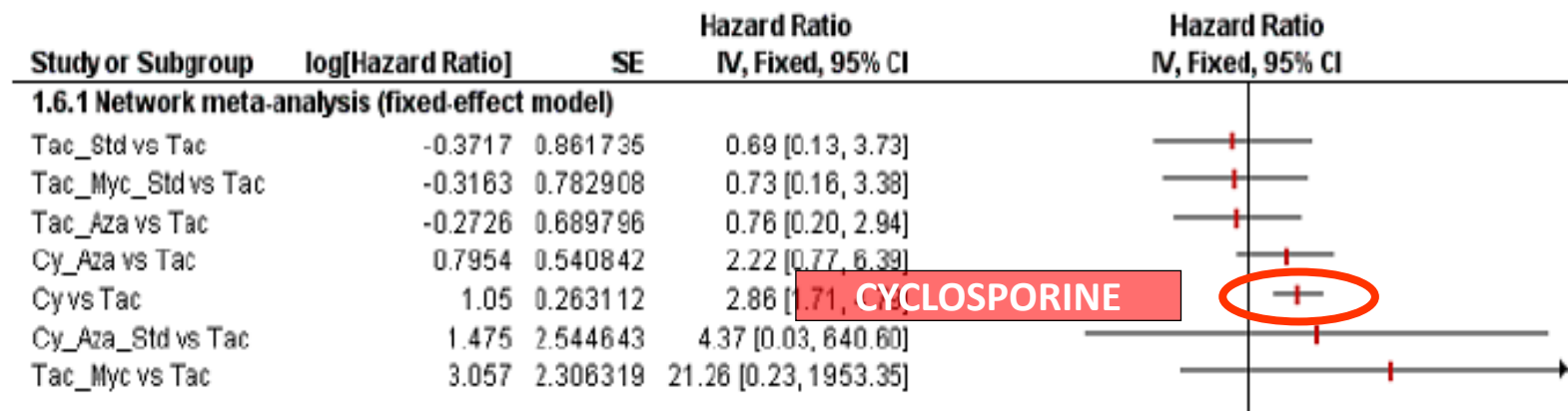


Cochrane Database of Systematic Reviews

# Meta-análisis en red

Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis (Review)

Cyclosporine based regimes were associated with increased need for retransplantation



Rodríguez-Perálvarez, *Cochrane Database Syst Rev* (2017)

# Meta-análisis en red

Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis (Review)

- Se deben evitar protocolos de inmunosupresión basados en sirolimus y en ciclosporina ya que ocasionan mayor mortalidad y retrasplante.
- Los protocolos basados en tacrolimus parecen ser más eficaces y seguros.
- Se precisan estudios con mayor calidad metodológica.

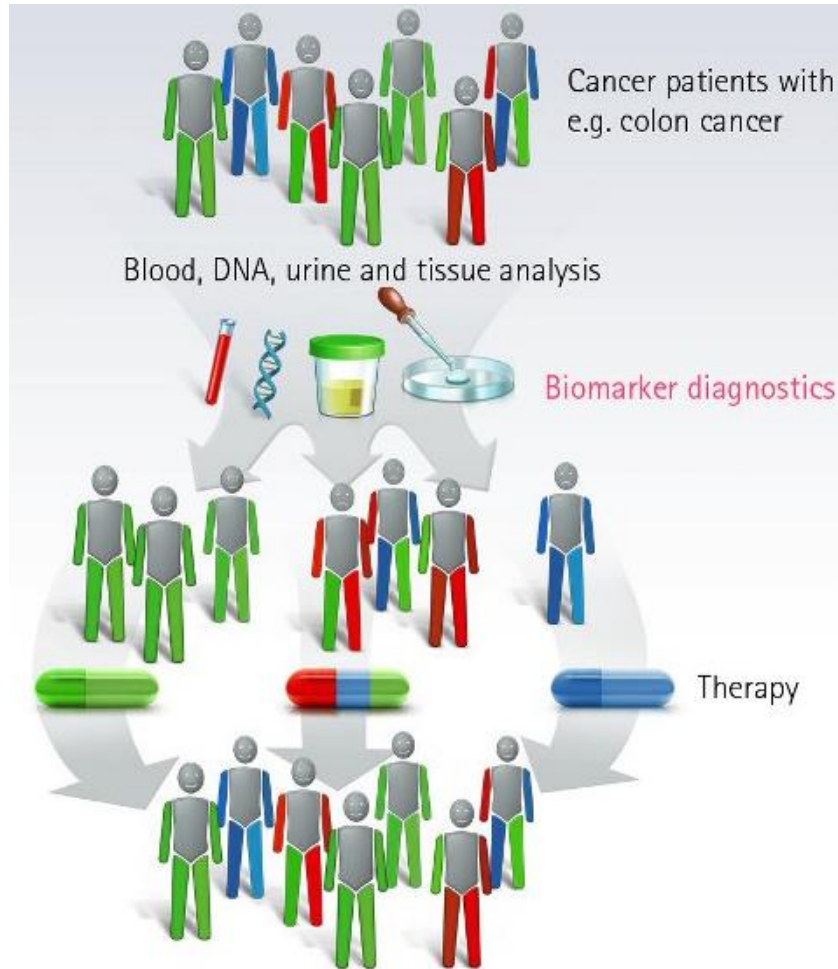


# TACROLIMUS

*Standard of care*



# MEDICINA PERSONALIZADA



DIFERENTES OPCIONES DE TRATAMIENTO

SUBGRUPOS CON DIFERENTES NECESIDADES

~~INDIVIDUALIZADA~~

# La pieza central del tratamiento inmunosupresor: Tacrólimus



Liberación prolongada  
(Una vez al día)



Formulación convencional  
(Dos veces al día)



Liberación prolongada  
(Una vez al día)

Vía oral, en ayunas, separar 1 hora de las comidas.  
Dosis inicial 0,10-0,15 mg/Kg

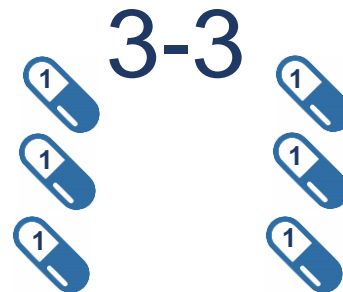
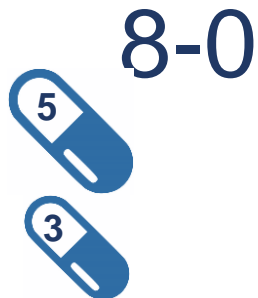
Menos potente

Potencia referencia

Más potente

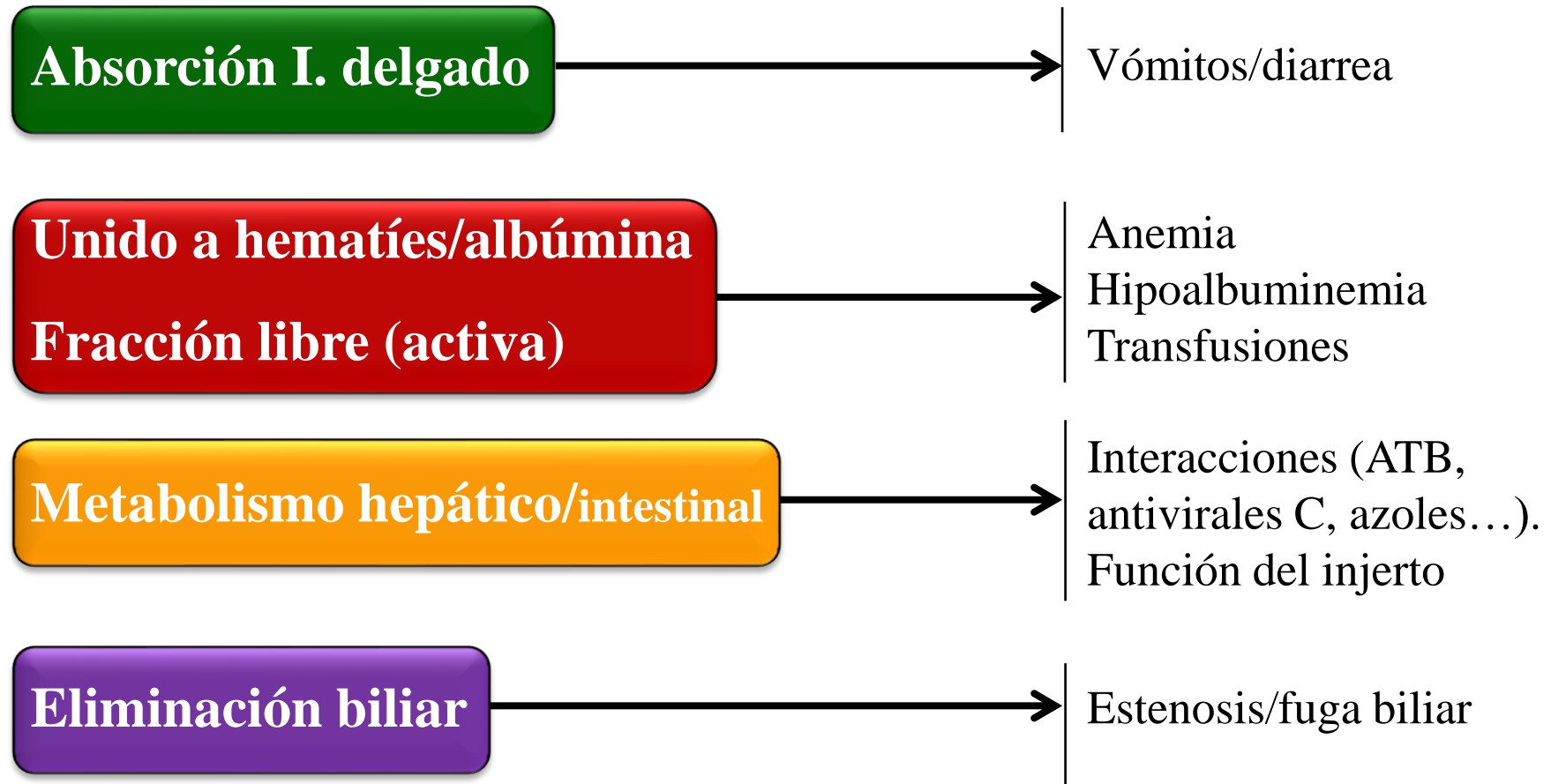
>30% dosis

<30% dosis

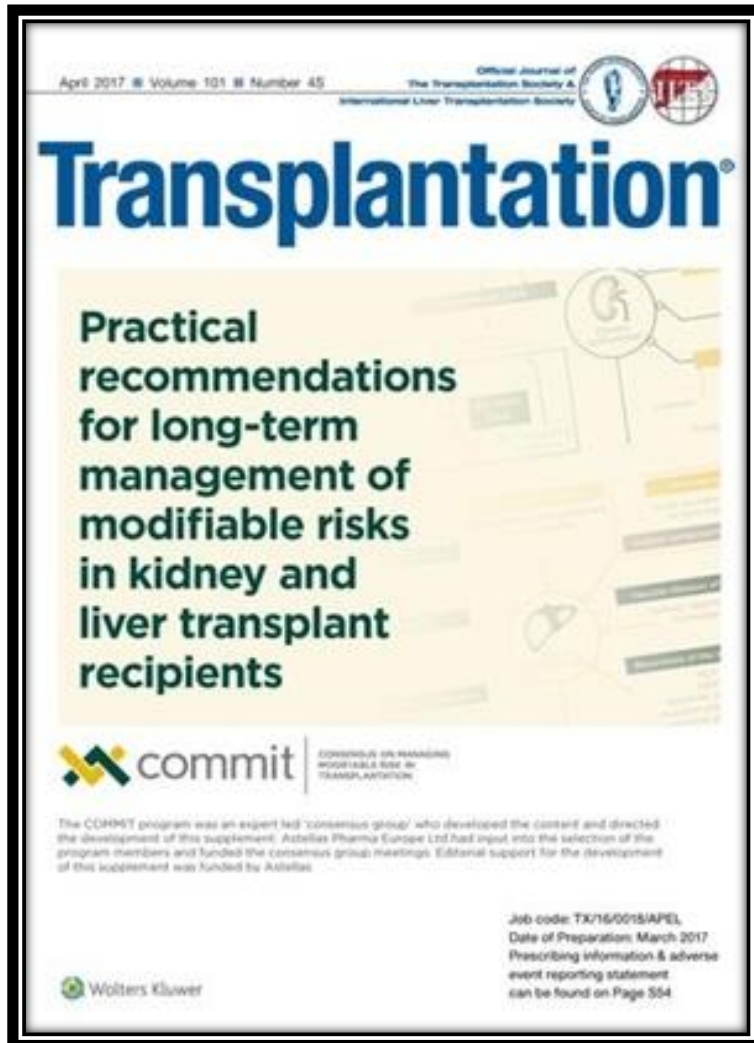




# El ingrediente principal: Tacrolimus



# Monitorización de niveles de tacrólimus



- Cada 48 horas hasta el alta, semanal hasta el mes, mensualmente hasta los 6 meses y cada 3 meses en adelante.
- Se pueden considerar intervalos más prolongados a largo plazo.
- Monitorización intensiva en situaciones de alto riesgo de variabilidad o interacciones farmacológicas.
- Ajustar niveles entre 6-10 ng/mL en el primer mes y entre 4-8 ng/mL en adelante.
- Niveles más reducidos pueden ser aceptables en casos seleccionados y bajo seguimiento estrecho.

# Evitar niveles bajos pero NUNCA NIVELES ELEVADOS

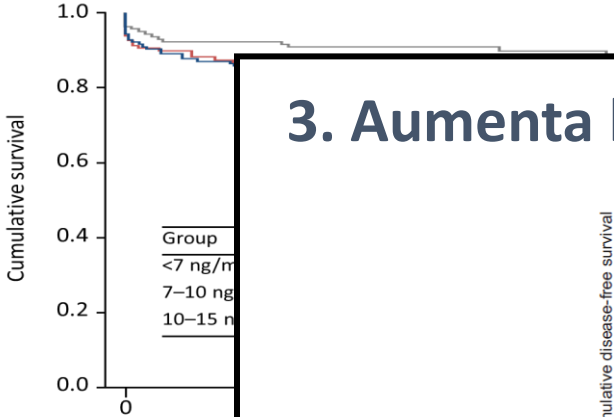
## 1. Aumenta la tasa de disfunción renal

Study or Subgroup	Low trough level		Conventional trough level		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Boudjema 2011	23	95	42	100	50.4%	0.58 [0.38, 0.88]	
Neuberger 2009	33						
<b>Total (95% CI)</b>							
Total events	56						
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.59,							
Test for overall effect: Z = 4.35 (P < 0.00)							

Figure 8: Forest plot diagram illustrating the effect of using reduced (< 10 ng/mL) and conventional trough levels on renal function.

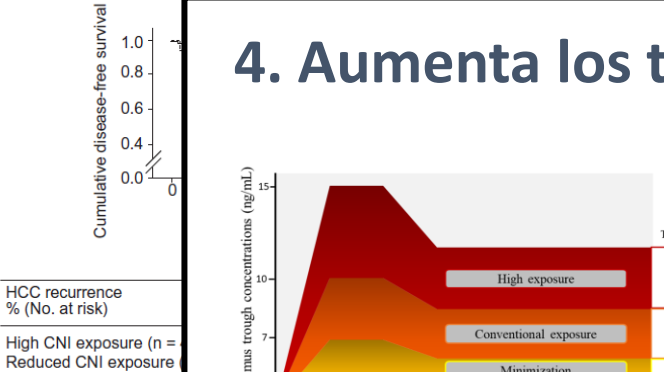
Rodríguez-

## 2. Acorta la supervivencia del injerto



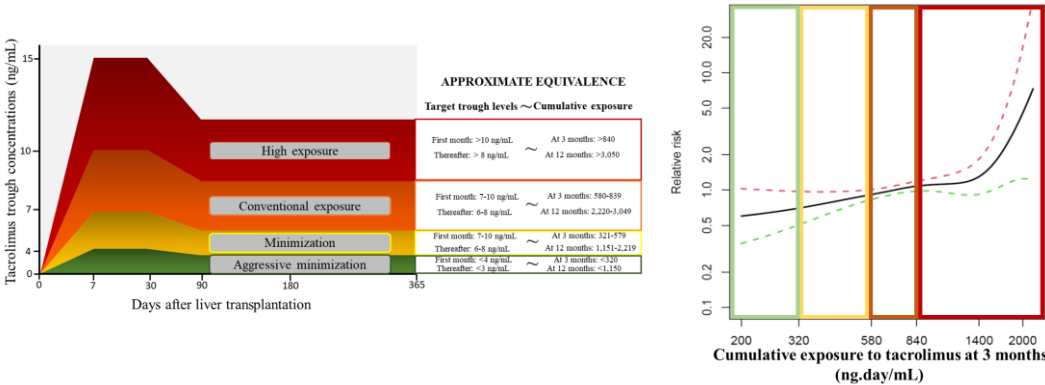
Rodríguez-Perálvarez

## 3. Aumenta la recidiva del CHC



Rodríguez-Perálvarez

## 4. Aumenta los tumores de novo



Rodríguez-Perálvarez et al, Am J Transplant (2022)

# La pareja de baile de tacrólimus

	BASILIXIMAB	MICOFENOLATO	EVEROLIMUS
<b>DOSIS</b>	Dos dosis 20 mg (día 0 y día +5)	1 gr/12 horas	Inicio 0,75 mg/12h (ajustar niveles 3-8)
<b>POTENCIA</b>	+++	+	++
<b>COBERTURA</b>	<7 DIAS	NO RESTRICCIONES	>1 <sup>er</sup> MES
<b>VENTAJAS</b>	Retraso inicio TAC	No permite monoterapia*	Buena potencia Permite monoterapia a largo plazo*
<b>PROBLEMAS</b>	Infecciones Evita tolerancia?	Efectos gastrointest. Citopenias	Cicatrización Perfil seguridad HiperTGC

\* En la mayoría de los casos

# Opciones de combinación en función del perfil de riesgo

## 1 BAJO RIESGO DE RECHAZO

- Edad >60 años
- MELD muy elevado
- Desnutrido
- Mala situación clínica

## 2 DISFUNCIÓN RENAL

- Disfunción renal pretrasplante.
- DM, HTA
- MELD elevado

## 3 COMPLIC. METABÓLICAS

- Indicación por NASH
- DM, HTA mal control
- Dislipemia, obesidad

## 4 RIESGO TUMORES

- Hepatocarcinoma
- Cirrosis etílica
- Fumador activo

## 5 ALTO RIESGO DE RECHAZO

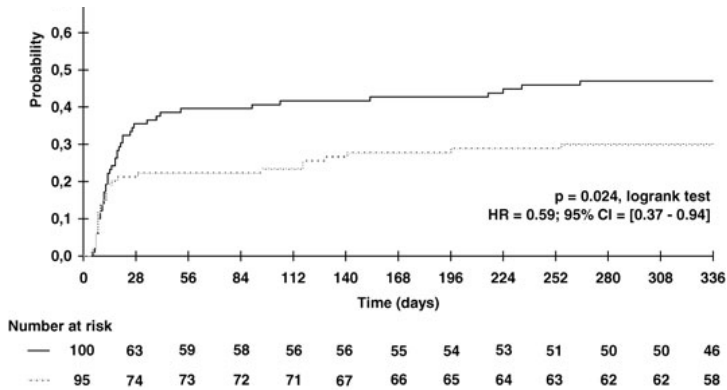
- CEP, CBP o HAI
- Retrasplante por rechazo crónico
- Jóvenes con buena función hepática

# 1

# Bajo riesgo de rechazo

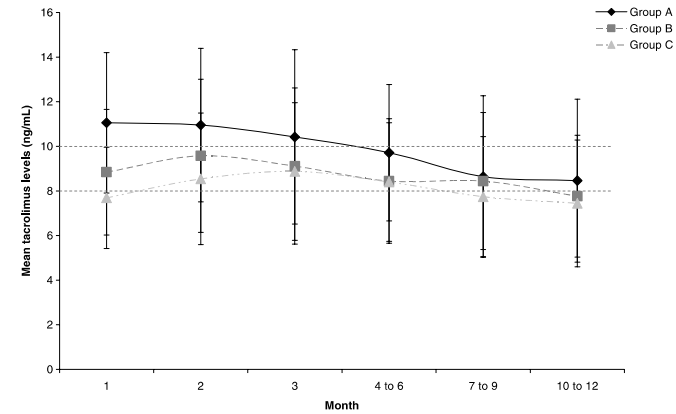
**TACROLIMUS + MMF +/-STDS**  
 6-8 ng/mL <1 month  
 3-5 ng/ml >1 month

**Reduced-Dose Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil vs. Standard-Dose Tacrolimus in Liver Transplantation: A Randomized Study**



**B**  
 1.0 T  
 Active Control  
 Boudjema et al, Am J Transplant (2011)

**Delayed Introduction of Reduced-Dose Tacrolimus, and Renal Function in Liver Transplantation: The 'ReSpECT' Study**



Neuberger et al, Am J Transplant (2009)

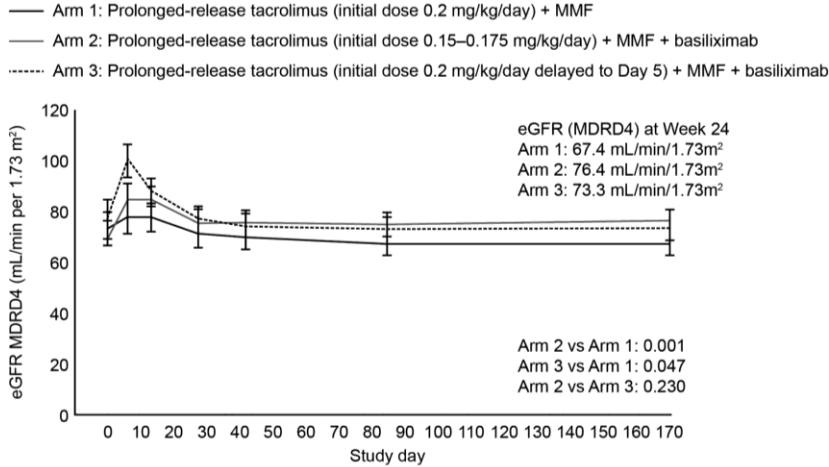


# 2

## Riesgo de disfunción renal (Opción A)

**(BASILIXIMAB) TAC INICIO TARDÍO + MMF +/- STDS**  
*No tacro: días 1-5*  
*6-8 ng/mL <1 mes*  
*3-5 ng/ml >1 mes*

### Renal Function in *De Novo* Liver Transplant Recipients Receiving Different Prolonged-Release Tacrolimus Regimens—The DIAMOND Study

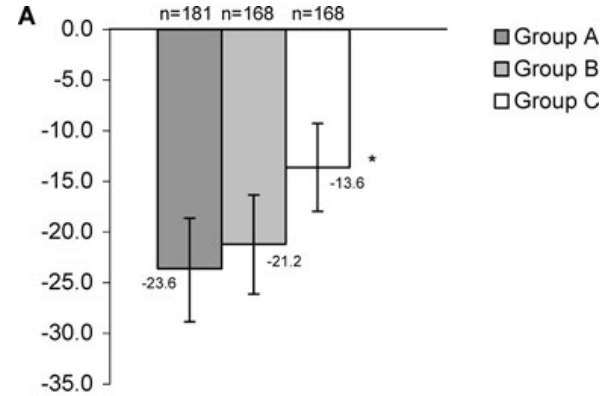


(b) Kaplan–Meier analysis of composite efficacy failure-free survival in the mITT

*Trunecka et al, Am J Transplant (2015)*

### Delayed Introduction of Reduced-Dose Tacrolimus, and Renal Function in Liver Transplantation: The 'ReSpECT' Study

Standard-dose tacrolimus, corticosteroids (group A) (N = 181)	MMF, reduced-dose tacrolimus corticosteroids (group B) (N = 168)	Daclizumab induction, MMF, delayed reduced-dose tacrolimus and corticosteroids (group C) (N = 168)
---------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------



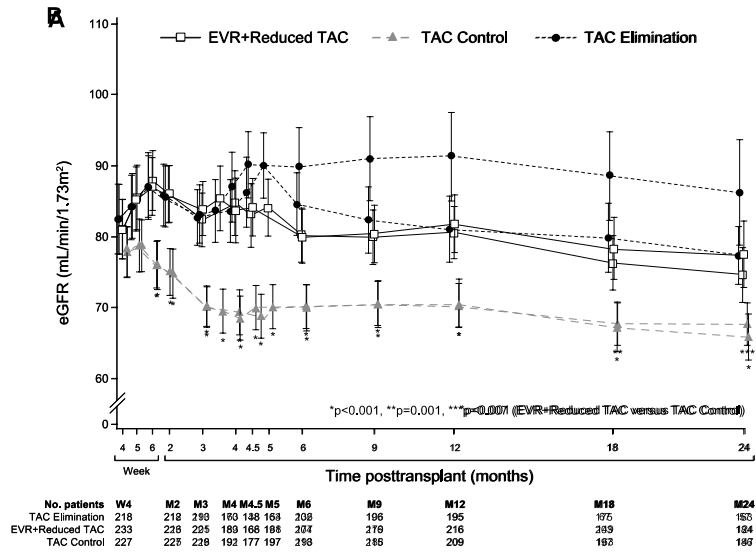
*Neuberger et al, Am J Transplant (2009)*

# 2

## Riesgo de disfunción renal (Opción B)

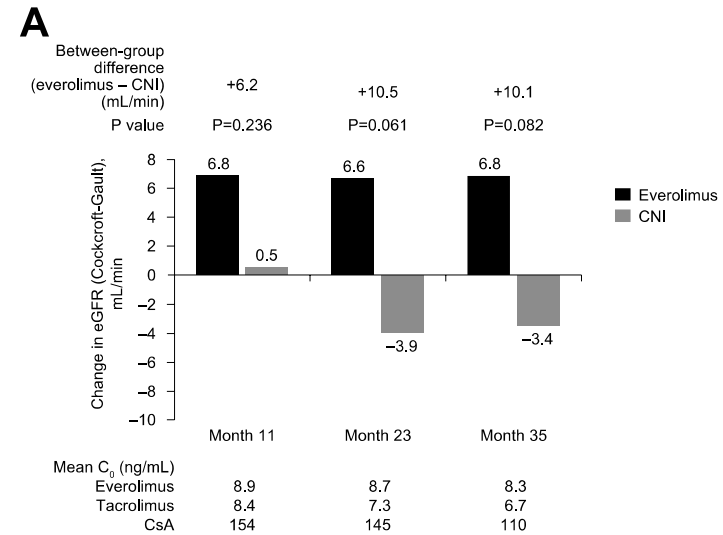
**TACROLIMUS + EVEROLIMUS + STDS**  
 4-8 ng/mL <1 mes      3-8 ng/mL  
 3-5 ng/mL >1 mes

### Everolimus With Reduced Tacrolimus Improves Renal Function in *De Novo* Liver Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial



De Simone et al, AJT (2012); Saliba et al, AJT (2013)

### A Randomized, Controlled Study to Assess the Conversion From Calcineurin-Inhibitors to Everolimus After Liver Transplantation—PROTECT



Fischer et al, AJT (2012); Sterneck et al, AJT (2014)

## 3

# Complicaciones metabólicas

## PAUTAS LIBRES DE ESTEROIDES

### 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 ]
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>309</b>	<b>325</b>		<b>54.7 %</b>	<b>0.81 [ 0.66, 1.00 ]</b>

# 3

## Complicaciones metabólicas

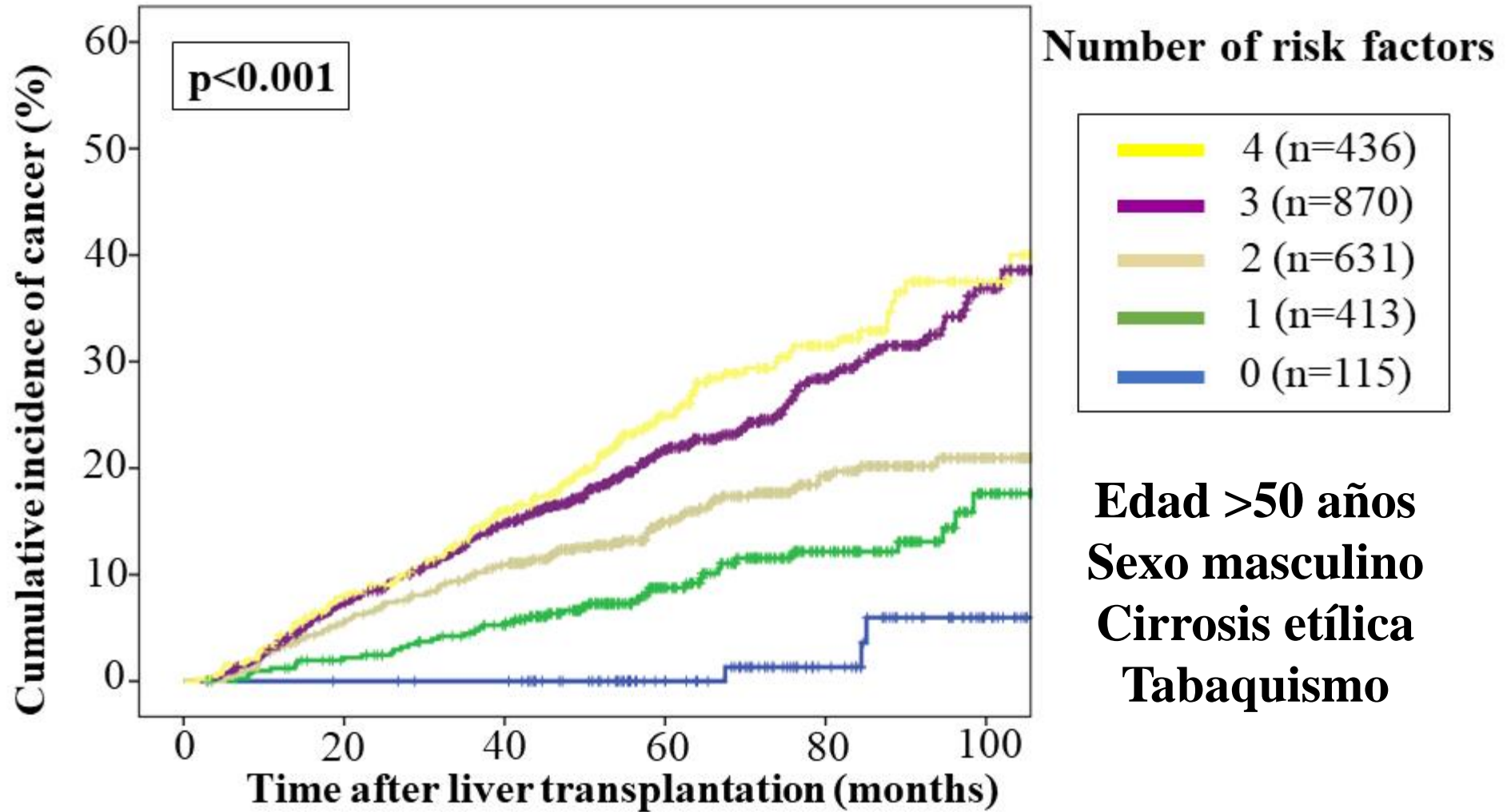
### PAUTAS LIBRES DE ESTEROIDES

#### DIABETES

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 No antiproliferative agent					
Belli 1998	3/54	12/50		8.0 %	0.23 [ 0.07, 0.77 ]
Hu 2008	7/40	14/36		9.5 %	0.45 [ 0.20, 0.99 ]
Lerut 2008	18/78	14/78		9.0 %	1.29 [ 0.69, 2.40 ]
Llado 2006	17/96	23/102		14.4 %	0.79 [ 0.45, 1.38 ]
Margarit 2005	8/30	11/33		6.8 %	0.80 [ 0.37, 1.72 ]
Moench 2007	12/56	9/54		5.9 %	1.29 [ 0.59, 2.80 ]
Pageaux 2004	12/84	20/90		12.4 %	0.64 [ 0.34, 1.23 ]
Vivarelli 2007	14/25	12/22		8.2 %	1.03 [ 0.61, 1.72 ]
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>463</b>	<b>465</b>		<b>74.3 %</b>	<b>0.79 [ 0.62, 1.00 ]</b>

# 4

## Riesgo de tumores-hepatocarcinoma



# 4

## Riesgo de tumores-hepatocarcinoma



**TACROLIMUS → EVEROLIMUS + STDS**

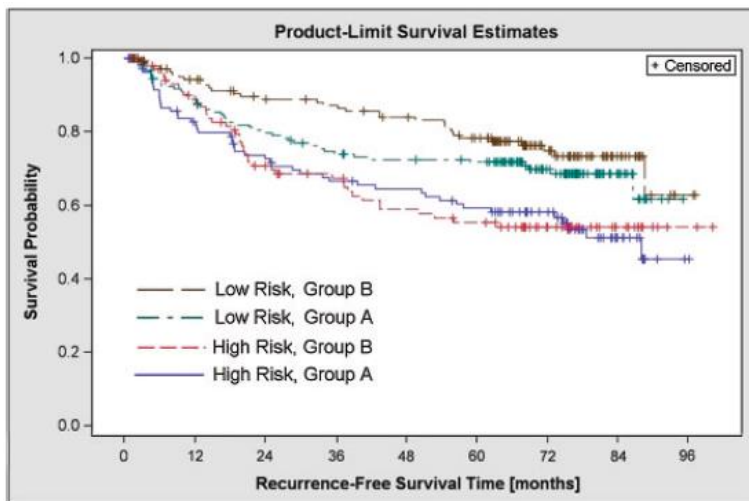
6-8 ng/mL <1 mes

3-5 ng/mL >1 mes

3-8 ng/mL



### Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial



Time point after LTx	Group A (N=146)	Group B (N=146)	P-value (log-rank test)
1 year	128 (87.7%)	138 (94.5%)	0.0566
2 years	117 (80.1%)	131 (89.7%)	0.0383
3 years	109 (74.7%)	128 (87.7%)	0.0106
4 years	107 (73.3%)	124 (84.9%)	0.0280
5 years	106 (72.6%)	118 (80.8%)	0.1393
6 years	103 (70.5%)	114 (78.1%)	0.2103
7 years	102 (69.9%)	114 (78.1%)	0.1668
8 years	102 (69.9%)	113 (77.4%)	0.2047



# 4

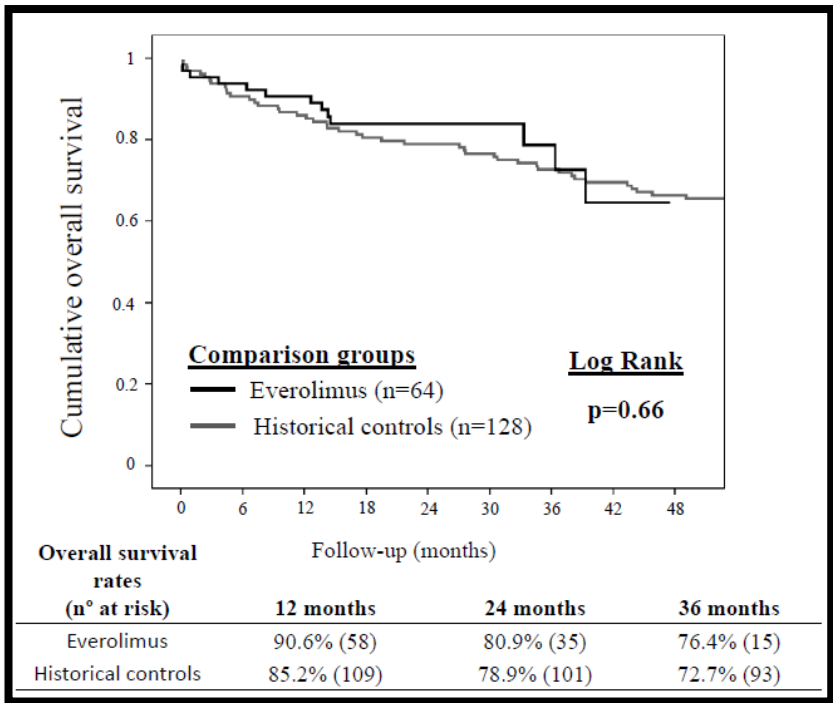
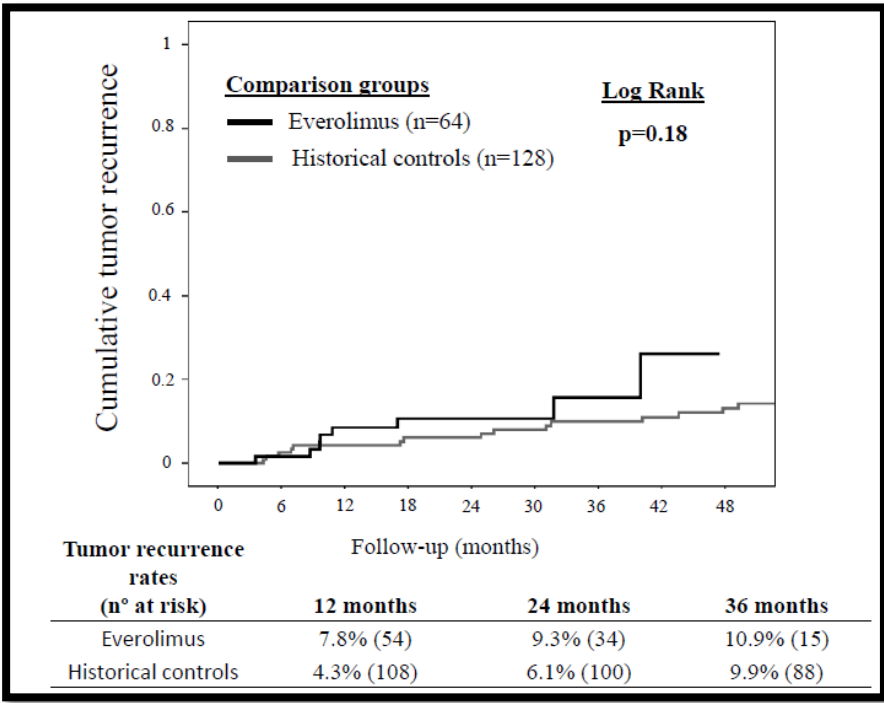
## Riesgo de tumores-hepatocarcinoma



**TACROLIMUS → EVEROLIMUS + STDS**

6-8 ng/mL <1 mes  
3-5 ng/ml >1 mes

3-8 ng/mL



5

## Alto riesgo de rechazo

**(BASILIXIMAB) TACROLIMUS+ EVEROLIMUS + STDS**

*7-10 ng/mL <1 mes*

*4-8 ng/ml >1 mes*



Screening and  
preemptive management  
of opportunistic  
infections

Careful cardiovascular  
assessment and  
dedicated follow-up

Adherence to cancer  
screening programs

# CONCLUSIONES

1. El **objetivo** de la inmunosupresión primaria es **evitar** episodios de rechazo grave y **pérdida del injerto**.
2. **Ante un deterioro de la función del injerto** no justificado por complicaciones vasculares/biliares, debe indicarse una **biopsia hepática**.
3. El uso de **bolos de esteroides** debe restringirse a pacientes con **rechazo agudo histológico moderado-grave**.
4. **El protocolo de inmunosupresión** debe adaptarse a cada paciente, priorizándose las combinaciones con **perfil de seguridad** más favorable.

# Gracias por vuestra atención



## MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



**Manuel Rodríguez-Perálvarez**

h02ropem@uco.es



@Rod\_Peralvarez

