

SIMPOSIO TRASPLANTE HEPÁTICO

Complicaciones post-trasplante y manejo de la inmunosupresión

Paola Coissón

Hepatología y Trasplante Hepático



COMPLICACIONES

Precoz

Tardio

Primeros 3 meses

Despues de los 3 meses

PNF/ FPI

THA

Estenosis de la arteria hepática

Trombosis venosas

Leak Biliar

Estenosis Biliar

Rechazo celular

Infecciones

FALLA PRIMARIA DEL INJERTO (PNF/FPI)

Durante la primera semana post trasplante:

- AST > 2000 UI/ml.
- Coagulopatía (RIN > 2) refractaria a transfusiones

Hay dos formas clínicas “*indistinguibles*” pero con diferente evolución:

Pobre Función del Injerto (reversible)

Falla primaria del Injerto (irreversible)

FALLA PRIMARIA DEL INJERTO

Factores del donante

Edad del donante (añosos)

Esteatosis moderada o severa

Factores de riesgo

Factores del Receptor

Pobre condición clínica pre- trasplante

Re- trasplante

Factores relacionados con la cirugía

Tiempo de isquemia fría > 12 hs

Tiempo de isquemia caliente > 1 hora

FALLA PRIMARIA DEL INJERTO

Ocurre como resultado de una severa injuria de preservación (isquemia- reperfusión)

Manifestaciones de la disfunción del Injerto

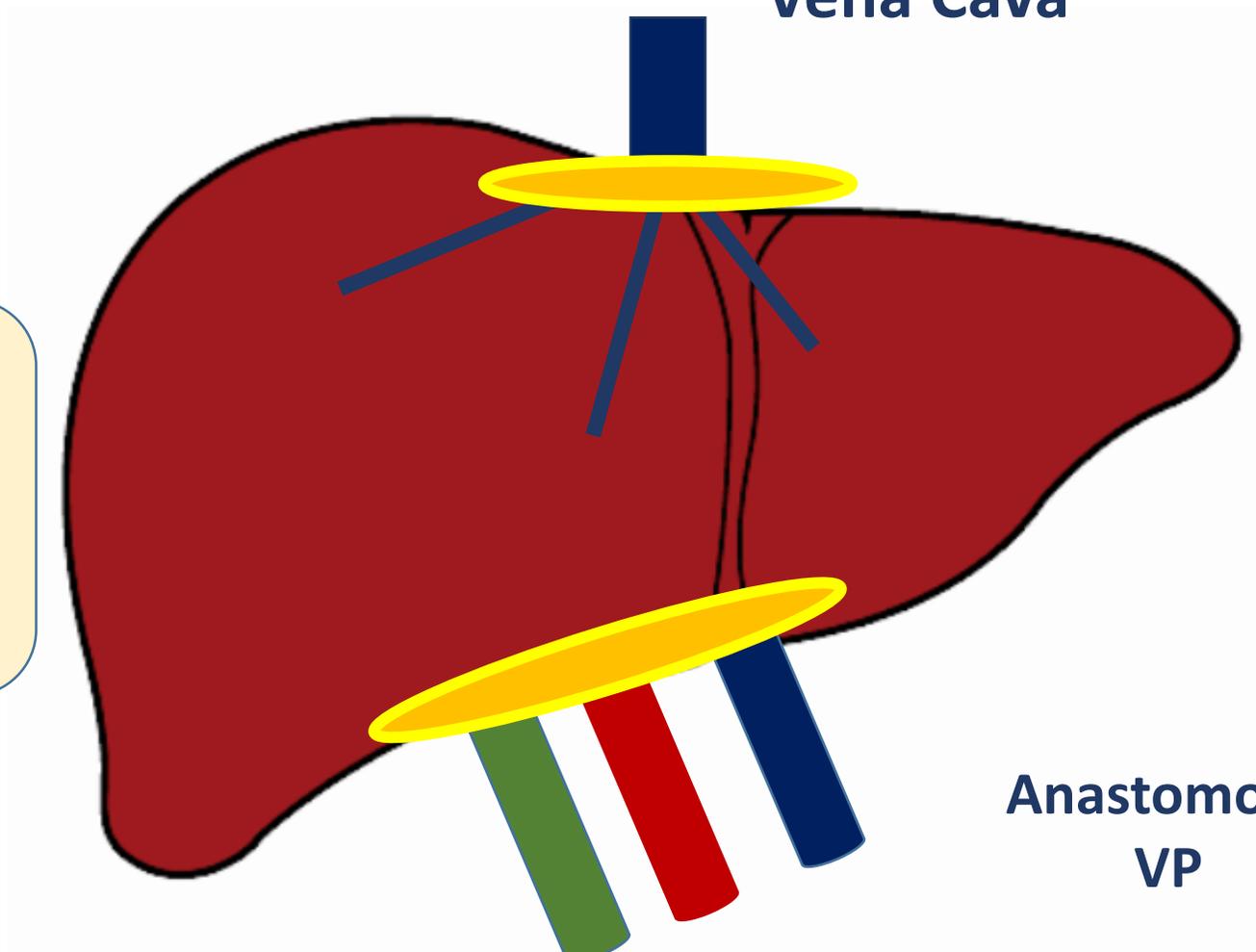
- Coma persistente
- Inestabilidad hemodinámica
- Hipotermia
- Pobre producción de bilis
- Coagulopatía (sangrado)
- Incremento de BT, AST/ALT
- Disfunción renal
- Acidosis láctica

**Paciente
Crítico**

**Re- trasplante
Categoría
emergencia**

El trasplante

Anastomosis
Vena Cava



**COMPLICACIONES
VASCULARES**

Venosas o Arteriales

**COMPLICACIONES
BILIARES**

Anastomosis
VB

Anastomosis
AH

Anastomosis
VP

Complicaciones vasculares

Según el inicio de presentación

- **Precoz** Día 1 – 30
- **Tardía** Día > 30

Diagnóstico: Ecodoppler → Angio-tomografía o angiografía

- Trombosis o estenosis de la arteria hepática
- Trombosis o estenosis de la vena porta
- Trombosis o estenosis del piggy back
- Trombosis o estenosis de la vena cava
- Kinking

Trombosis de la arteria hepática

Incidencia 1-7%

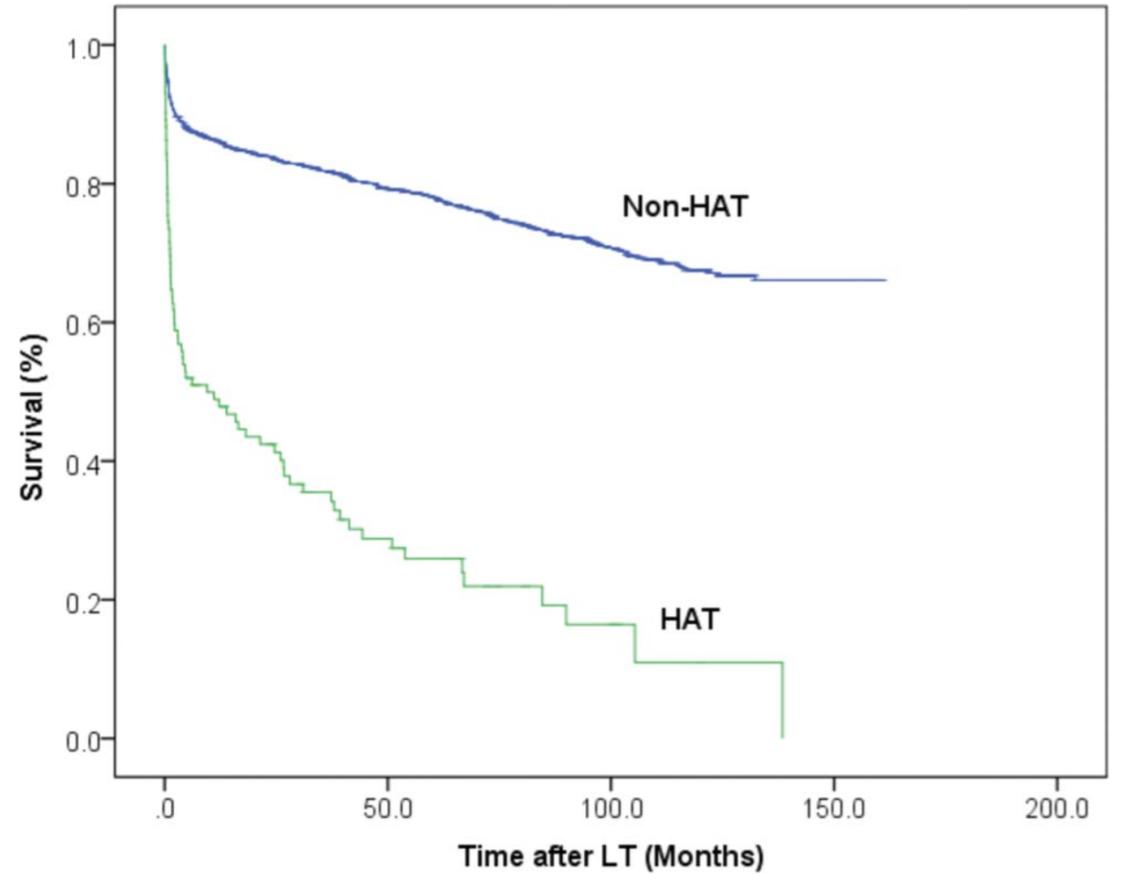
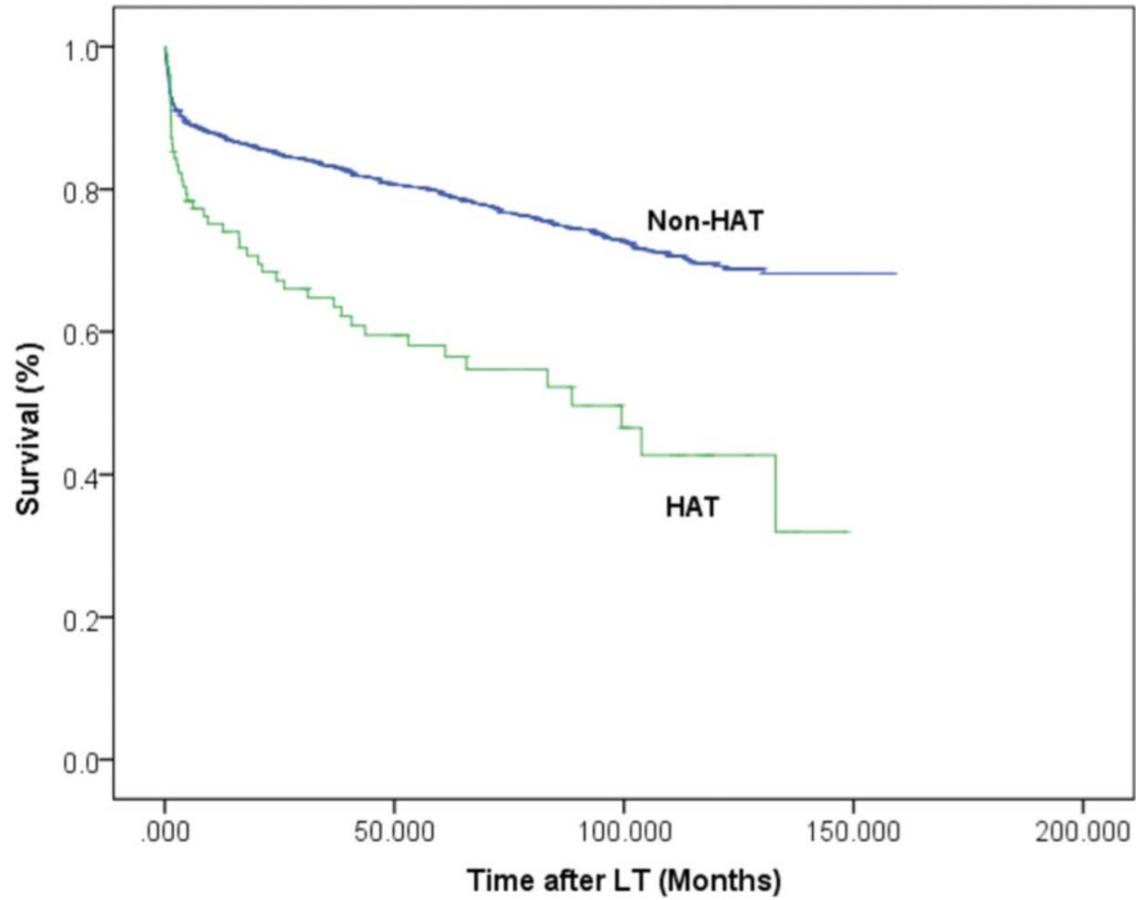
PRECOZ

TARDIA

Los conductos biliares dependen exclusivamente de la irrigación de la arteria hepática.

Trombosis tardía (> 30 días) produce un fenómeno llamado “*colateralización vascular*” que consigue prevenir la necrosis hepática isquémica extensa, pero no consigue prevenir la lesión isquémica de la VB.

Disminuye la sobrevida del injerto



Estenosis de la arteria hepática

Incidencia 2-13%

El 60% progresa a trombosis si no se resuelve.

Presentación clínica varía de asintomática, alteración del hepatograma y en raros casos falla del injerto.

Tratamiento puede ser intervención endovascular con/ sin colocación de stent, quirúrgica o el re-trasplante.

Trombosis Vena Porta

Incidencia menor al 3 %

PRECOZ

Es una urgencia

Alteración del hepatograma

Falla del injerto

Falla multiorgánica

Revascularización quirúrgica o endovascular
o Re- trasplante

TARDIA

Menor impacto en la sobrevida

Puede cursar asintomática o con signos de hipertensión portal

Puede considerarse la indicación de anticoagulación

Complicaciones venosas

Estenosis de la VP

Puede evolucionar a trombosis

Asintomática o síntomas de hipertensión portal

Para casos sintomáticos el tratamiento es similar al de la trombosis, mientras que en casos asintomáticos se controla periódicamente y puede considerarse indicación de anticoagulación

Trombosis o estenosis de la Vena Hepática o Cava

Síndrome de Budd Chiari

Precoz → puede evolucionar a falla del injerto

El tratamiento varía desde anticoagulación a intervención endovascular o quirúrgica

Complicaciones Biliares

Ocurren en el 5 – 30% de todos los trasplantes

Etiologías

- Leak biliar
- Estenosis anastomótica o no anastomótica
- Colangiopatía isquémica
- Colestasis recurrente litos o cast.

Diagnóstico:

Ecografía S: 29 – 70% y E: 69%

ColangioRMN S y E: 90%

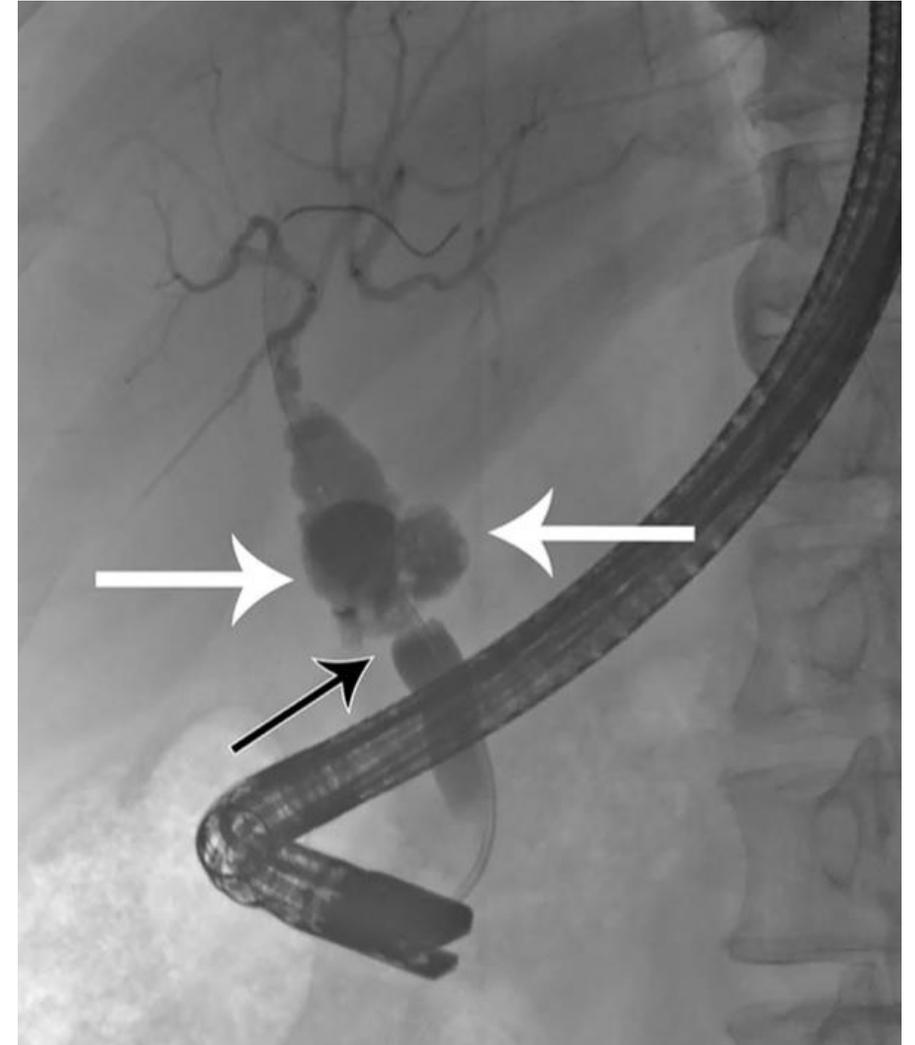
En casos seleccionados CPRE

Leak biliar

Se asocia con morbilidad y mortalidad.

Se pueden presentar con alteración del hepatograma, síntomas abdominales, fiebre, colangitis o peritonitis y shock séptico.

Si la fuga es leve tiene a resolver espontáneamente, de lo contrario, requiere drenaje endoscópico, percutáneo o reparación quirúrgica.



Estenosis de la vía biliar

Anastomosis

Son las más frecuentes (80%)
Principalmente en el 1 año

Pueden ser asintomáticas, con colestasis o
colangitis

Tratamiento:

Dilatación con balón y stent

-CPRE: efectividad (70- 100%)

-Por vía percutánea efectividad (50- 75%)

Quirúrgico:hepaticoyeyunoanastomosis



Estenosis de la vía biliar

No Anastomótica



Después del 1 año

Relacionadas con TAH, isquemia fría prolongada o mecanismos inmunológicos.

Pueden ser asintomáticas, o cursar con colangitis, bilomas o disfunción del injerto.

Tratamiento individualizado

Endoscópico y en ocasiones el re-trasplante

Colangiopatía isquémica

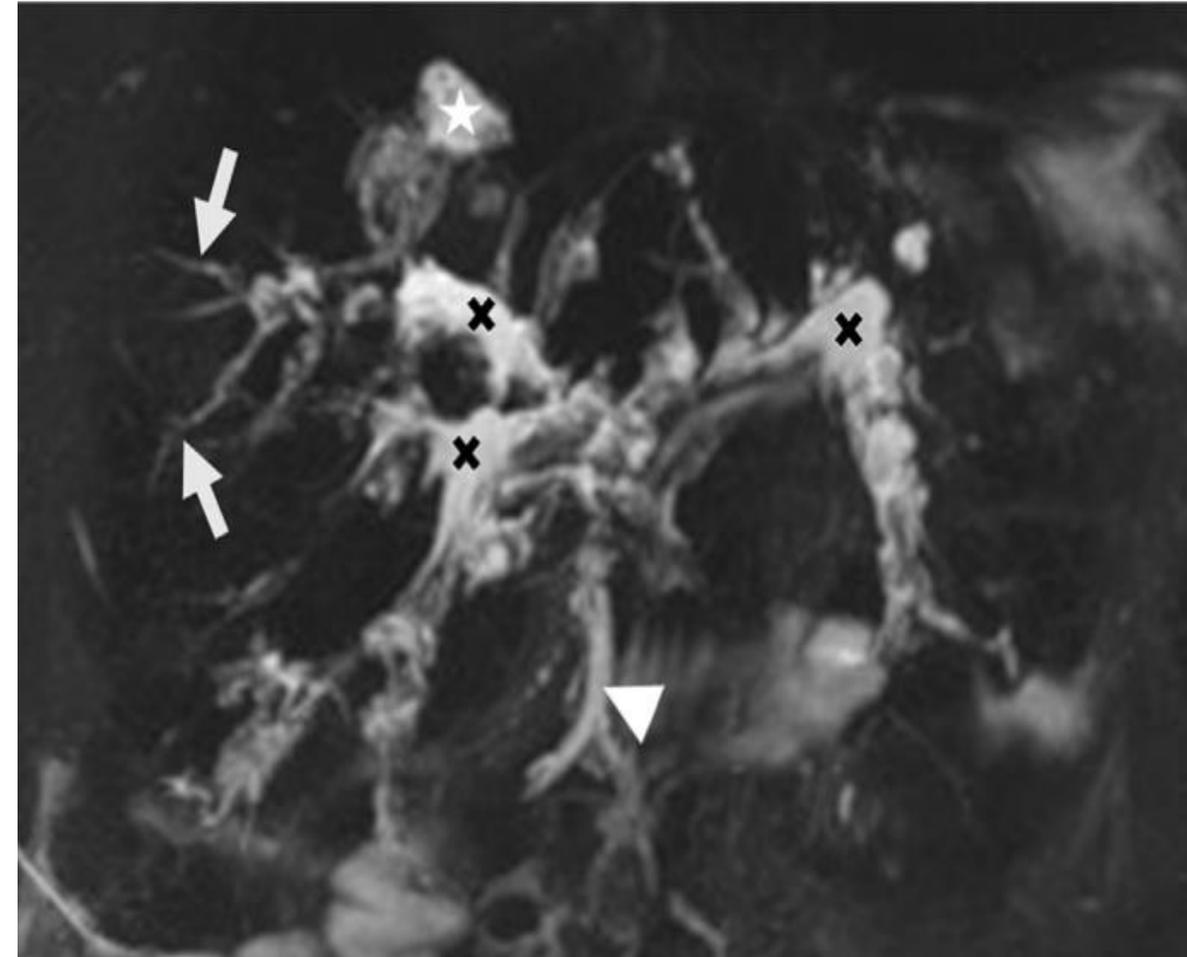
Puede deberse a múltiples causas:

- Trombosis arterial
- Incompatibilidad ABO
- Lesiones isquémica- reperfusión
- Frecuente en injertos DPC (15- 37%)

Tratamiento:

- Drenaje percutáneo de la VB
- Bilomas o abscesos drenaje percutáneo → puente?

Re trasplante



Colangiopatía isquémica

Puede deberse a múltiples causas:

- Trombosis arterial
- Incompatibilidad ABO
- Lesiones isquémia- reperusión
- Frecuente en injertos DPC (15- 37%)

Tratamiento:

- Drenaje percutáneo de la VB
- Bilomas o abscesos: drenaje percutáneo → puente?

Re trasplante



TIMING



Alabdulghani F et al. Clinical Radiology. 2019

RECHAZO

Tipos de rechazo

- Celular (agudo)
- Ductopénico (crónico)
- Ambas formas pueden iniciar en un estadio precoz y tardío
- Asintomático, con hepatograma anormal
- Diagnóstico: BIOPSIA

RECHAZO

CELULAR

15- 25 % de los trasplantados

Factor de riesgo:

- Reducción de la IS
- Enfermedad autoinmune pre tx
- Hepatitis fulminante

Presentación

Marcado incremento de ALT AST

Elevación Bilirrubina

DUCTOPÉNICO

2 % de los trasplantados

Factor de riesgo:

- Rechazo celular recurrente,
- Enfermedad autoinmune pre-tx
- Abandono de la inmunosupresión

Presentación

Marcado incremento de FAL y GGT

Elevación leve de ALT

La hiperbilirrubinemia es tardía

INFECCIONES

- Ocurren en el 75% de los pacientes
- Siempre sospechar ante la presencia de fiebre, leucocitosis o leucopenia y requiere un rápido diagnóstico → cultivos e imágenes
- En el periodo precoz las infecciones bacterianas asociadas al cuidado de la salud, deben sospecharse y guiar el tratamiento empírico. También pueden ser por hongos, virus o parásitos

CMV

El 60% de la enfermedad por CMV: **Síndrome CMV**

- Fiebre y malestar general
- Supresión medular: linfopenia neutropenia

EFEECTO DIRECTO

Gastrointestinal (70%): gastritis, esofagitis, enteritis, colitis.

Hepatitis

Neumonitis

Retinitis

Miocarditis

EFECTOS INDIRECTOS

Rechazo celular o ductopénico

Ductopenia

Trombosis vascular

Aumento del riesgo de infecciones virales, bacterianas o micóticas.

Estrategias para prevenir el CMV

Riesgo alto

D+/R-
Pulso de esteroide
Timoglobulina
Incompatibilidad
ABO



PROFILAXIS

Se inicia tratamiento en el post trasplante inmediato
Valganciclovir

Riesgo medio

D+ D-/R+
Tx por FHF
Re tx
Alta dosis de
esteroides



PRE-EMPTIVE VS PROFILAXIS

Monitoreo de la carga viral y
tratar ante reactivación.

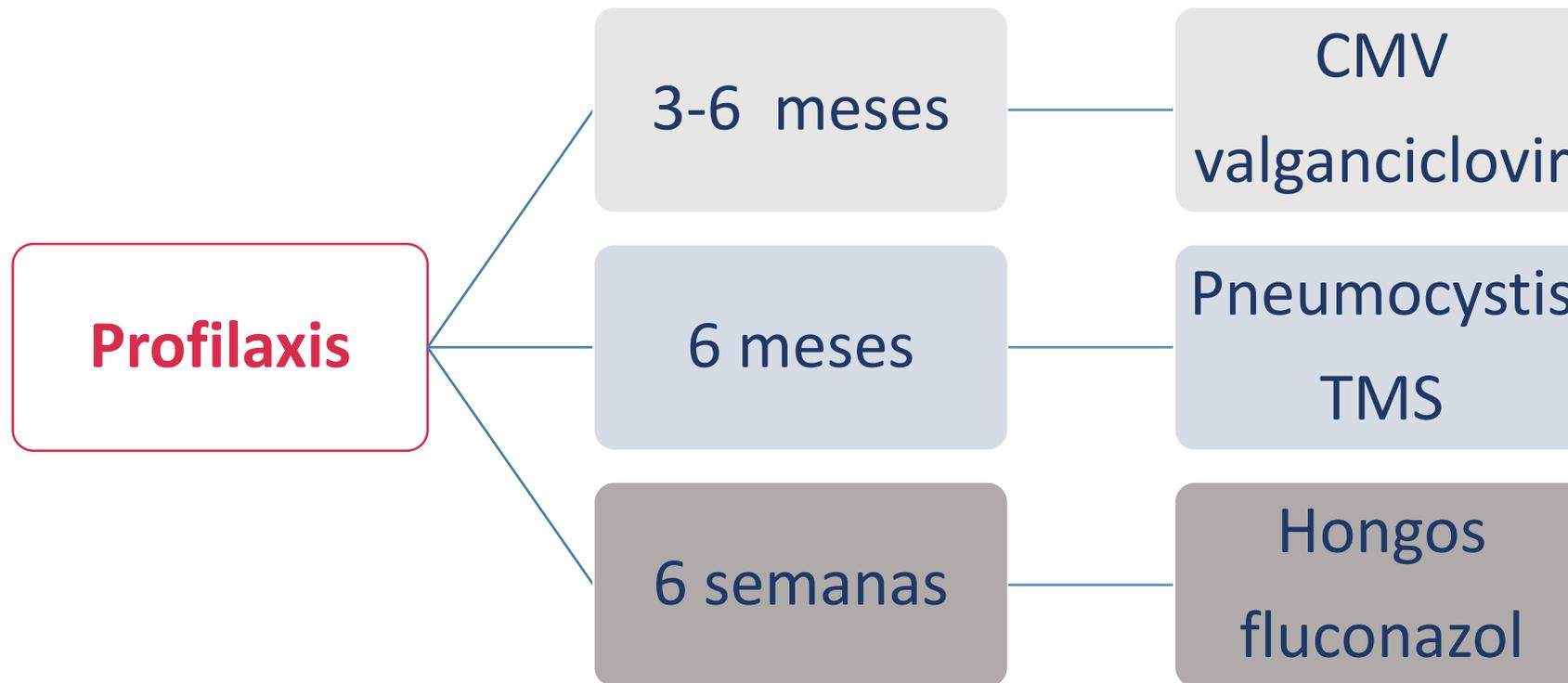
Riesgo bajo

D-/R-
sospecha de
reactivación
de CMV



INFECCIONES

Según factores de riesgo y recomendaciones en cada centro



MANEJO DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Objetivo

Usar la menor dosis de inmunosupresores para prevenir el rechazo del injerto y minimizar los efectos adversos.

No hay una formula única

Manejo artesanal

MANEJO DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Dependen de cada centro y de cada paciente

Minimizar Tacrolimus

Inducción

Esteroides (menos frecuente libre de corticoides)

Anticuerpos monoclonales → **Basiliximab** → retraso del inicio de tacrolimus en pacientes con insuficiencia renal

En casos muy seleccionados: **Timoglobulina**

Mantenimiento

Doble

Tacrolimus + Esteroides

Ciclosporina + Esteroides

Triple

- Tacrolimus o Ciclosporina + Esteroides + Mofetil Micofenolato o sódico
- Tacrolimus + Esteroides + Everolimus
- Everolimus + Esteroides + Mofetil Micofenolato o sódico

MANEJO DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Tacrolimus
Ciclosporina
Everolimus

Se dosan en sangre
El nivel depende del esquema que se utilice.
No debe tomarlo antes de la extracción de sangre

	0 -3 meses	3- 12 meses	> 1 año
Tacrolimus	7- 10	4- 7	6
Ciclosporina			9
Meprednisona			
Micofenolato sódico	120/120		
Everolimus	4- 8	4- 8	4- 8

Menor Inmunosupresión

MANEJO DE LA INMUNOSUPRESIÓN

¿Qué régimen elegir?

- Depende de la indicación del trasplante
- Depende del tiempo de evolución de trasplante
- Las comorbilidades del paciente → DBT, HTA, síndrome metabólico, insuficiencia renal, osteoporosis severa.
- Antecedentes de episodios de rechazo.
- Historia previa de cáncer
- Efectos adversos de los inmunosupresores
- **Tener en cuenta las interacciones medicamentosas**

Efectos adversos de la inmunosupresión

Tacrolimus o Ciclosporina

Insuficiencia renal
Diabetes
HTA
Dislipemia
Freno medular
Neurotoxicidad

Everolimus

Se inicia al mes

Retraso en la cicatrización
Trombosis arterial?
Hipertigliceridemia
Freno medular
Ulceras bucales
Proteinuria

Corticoides

Diabetes
HTA
Dislipemia
Neurotoxicidad
Osteoporosis
Cataratas

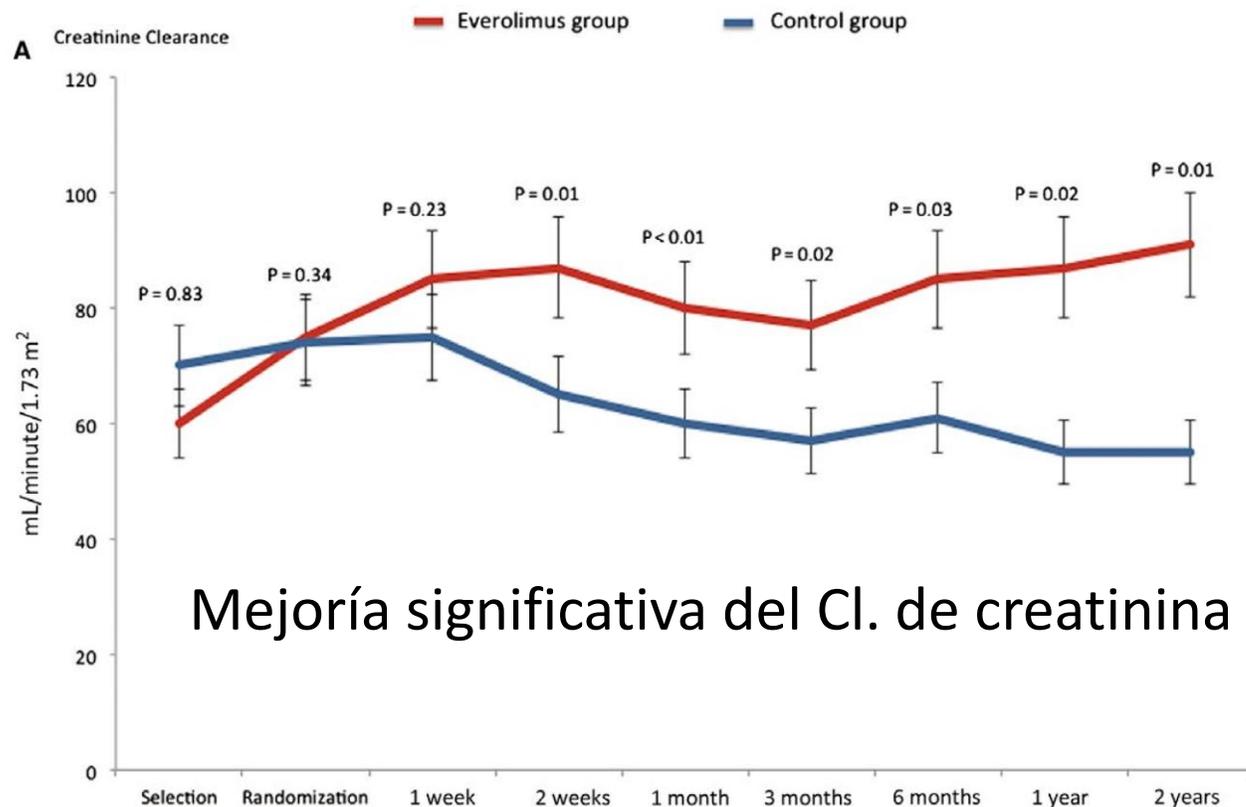
Micofenolato

Freno medular
Teratogénico

Distintos escenarios...

Insuficiencia renal La incidencia a 4 años de insuficiencia renal crónica es del 15% a 25%, tiene fuerte impacto en la sobrevida a corto y largo plazo.

Esteroides + Basiliximab → Everolimus + Minimizar tacrolimus/ suspender

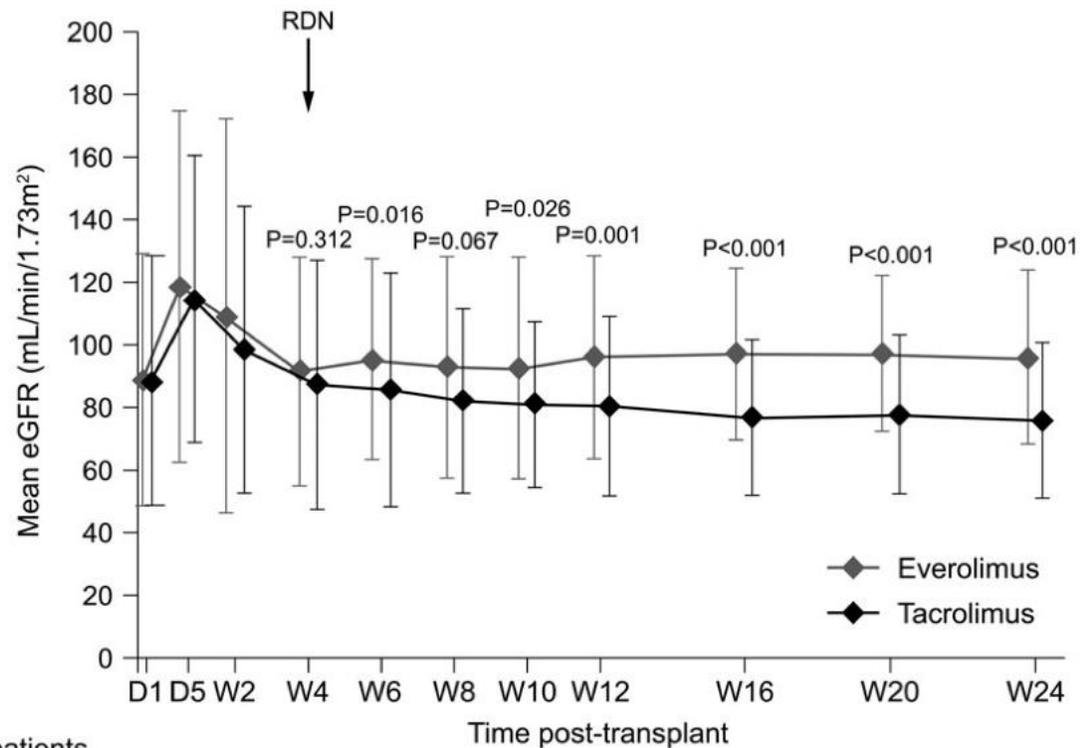


Mayor eventos de rechazo en el grupo everolimus
Igual frecuencia de eventos adversos

Distintos escenarios...

Insuficiencia renal

Esteroides + Basiliximab → Everolimus semana 4 + Minimizar tacrolimus/ suspender a la semana 12



Mejoría significativa de la función renal en el grupo everolimus

Mayor eventos de rechazo en el grupo everolimus

No. patients											
Everolimus	65	87	89	90	89	89	84	78	79	70	74
Tacrolimus	70	91	91	93	92	89	86	90	86	83	86

Distintos escenarios...

Síndrome metabólico

- Corticoides → minimizar y suspender lo antes posible
- Tacrolimus → dosis reducidas y asociar a otro IS (micofenolato o everolimus)
- Everolimus no se asocia con diabetes, ni HTA.

Dislipemia

- Corticoides → minimizar y suspender lo antes posible
- Tacrolimus → puede interaccionar con los hipolipemiantes
- Everolimus → si hipertrigliceridemia tratar si no mejora rotar a otro IS

Distintos escenarios...

Cáncer

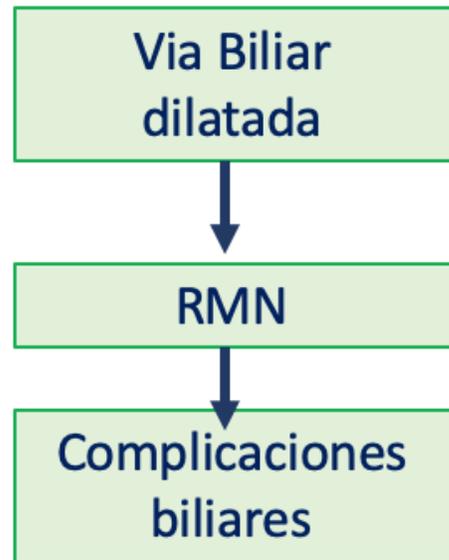
- **HCC:** existe evidencia que altas dosis de tacrolimus y corticoides pueden favorecer la recurrencia de HCC.

Incluir un esquema con everolimus podría mejorar la supervivencia libre de recurrencia, aunque se necesitan más estudios.

- **Cáncer de piel:** hay evidencia que recomienda el uso de sirolimus y everolimus
- **Otras neoplasias:** se recomienda everolimus para pacientes con tumores neuroendócrinos o cáncer renal

Mensajes

Paciente trasplantado con alteración del hepatograma



Rechazo

Eco doppler

normal

Infecciones

Ausencia de flujo
(Arterial o portal)

Angio TAC

Complicaciones
vasculares

Recurrencia de
enfermedad de base

Mensajes

- El manejo de la inmunosupresión debe estar a cargo del equipo de trasplante y tiene como objetivo buscar un esquema que evite el rechazo y minimice los efectos adversos.
- El tratamiento inmunosupresor se mantiene de por vida
- Siempre tener en cuenta las interacciones medicamentosas al momento de indicar un nuevo tratamiento.

GRACIAS

paola.coisson@gmail.com