

# Simposio Esteatosis Hepática no Alcohólica (NAFLD/NASH)

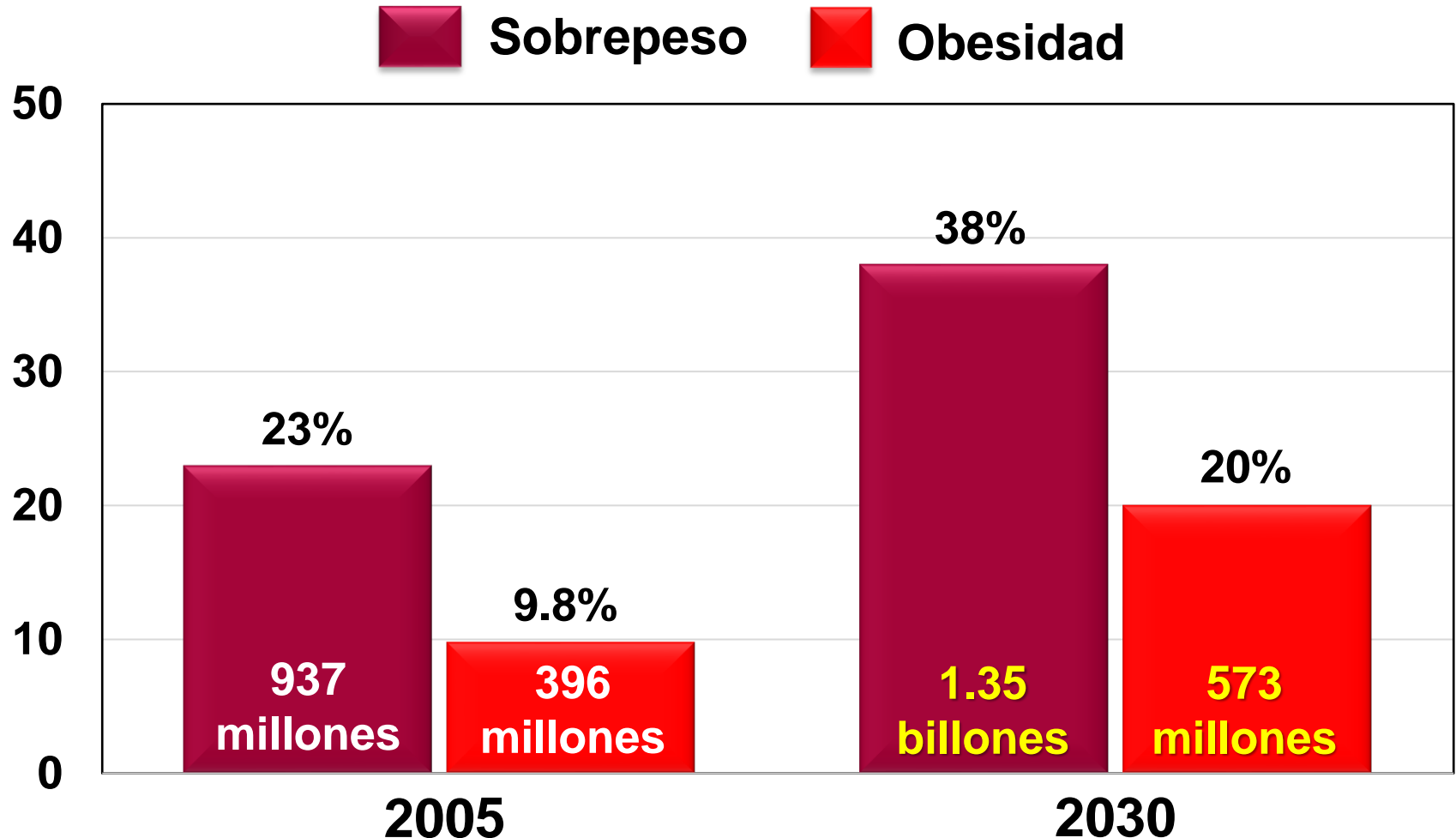
**Trasplante Hepático en Cirrosis por  
NASH y Obesidad**

**Federico G.Villamil**



# La Epidemia de Obesidad

Data de 106 países (88% de la población mundial)



# Números que Asustan

Modelo matemático para predecir la progresión del NAFLD en EEUU del 2015 al 2030

	2015	2030	Aumento
Casos NAFLD Prevalencia	83.100.000 30%	100.900.000 33.5%	21%
Casos NASH NASH (% NAFLD)	16.500.000 20%	27.000.000 27%	63%
Cirrosis-NASH	3.310.000 20%	7.900.000 29%	160%
Cirrosis descompensada	134.400	376.100	168%
HCC	10.100	24.900	146%

# Indicaciones de Trasplante Hepático

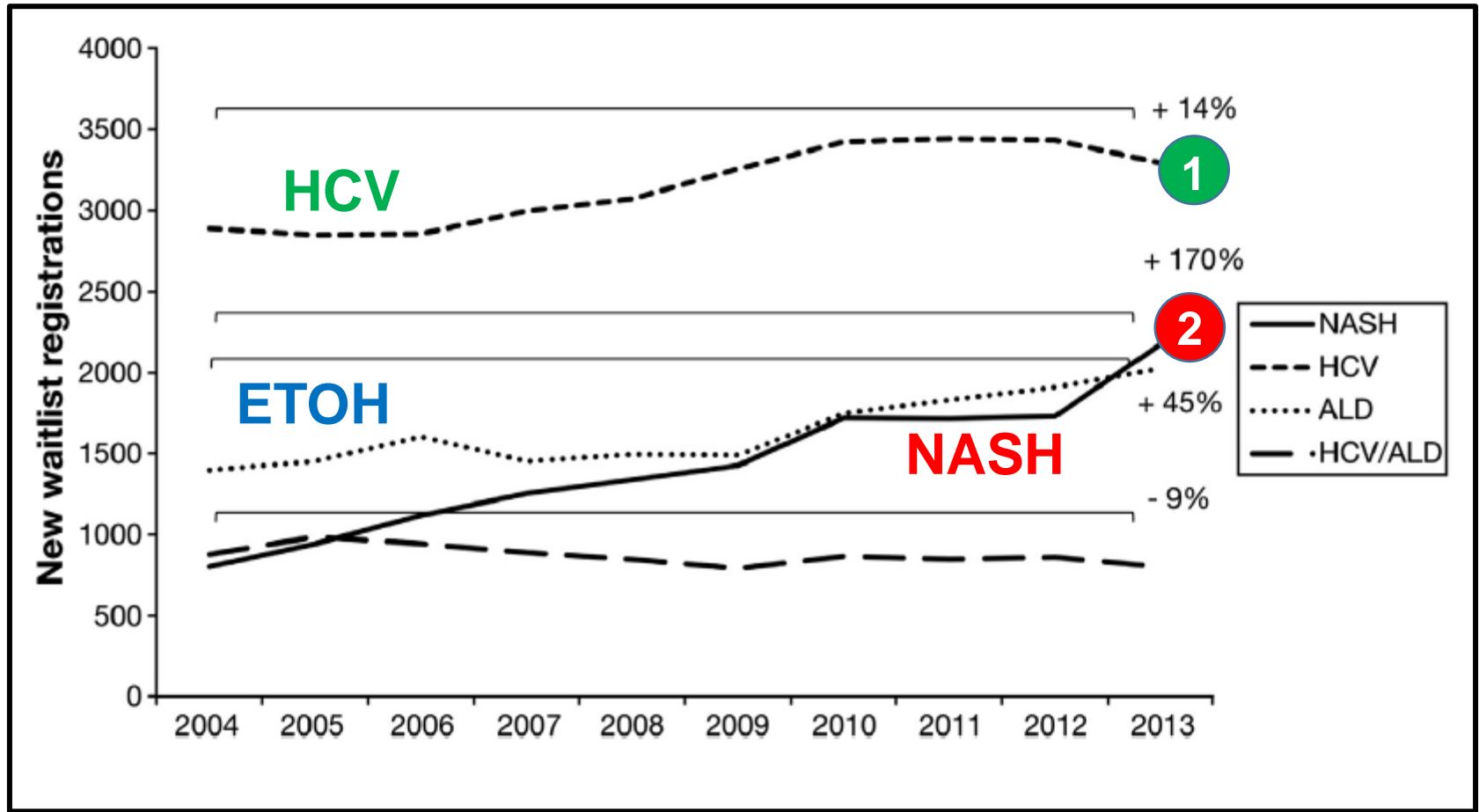
## El Crecimiento del NASH

### Pacientes en lista de espera (UNOS) 2004-2013

Etiología	Número en Lista		Incremento
	2004	2013	
HCV	2887	3291	14%
NASH	804	2174	170%
ETOH	1400	2024	45%

# Indicaciones de Trasplante Hepático

## El Crecimiento del NASH



# Cirrosis por NASH

## ¿Una enfermedad diferente?

Obesidad

Síndrome  
metabólico

Diabetes 2

Dislipidemia

N  
A  
F  
L  
D

Hipertensión

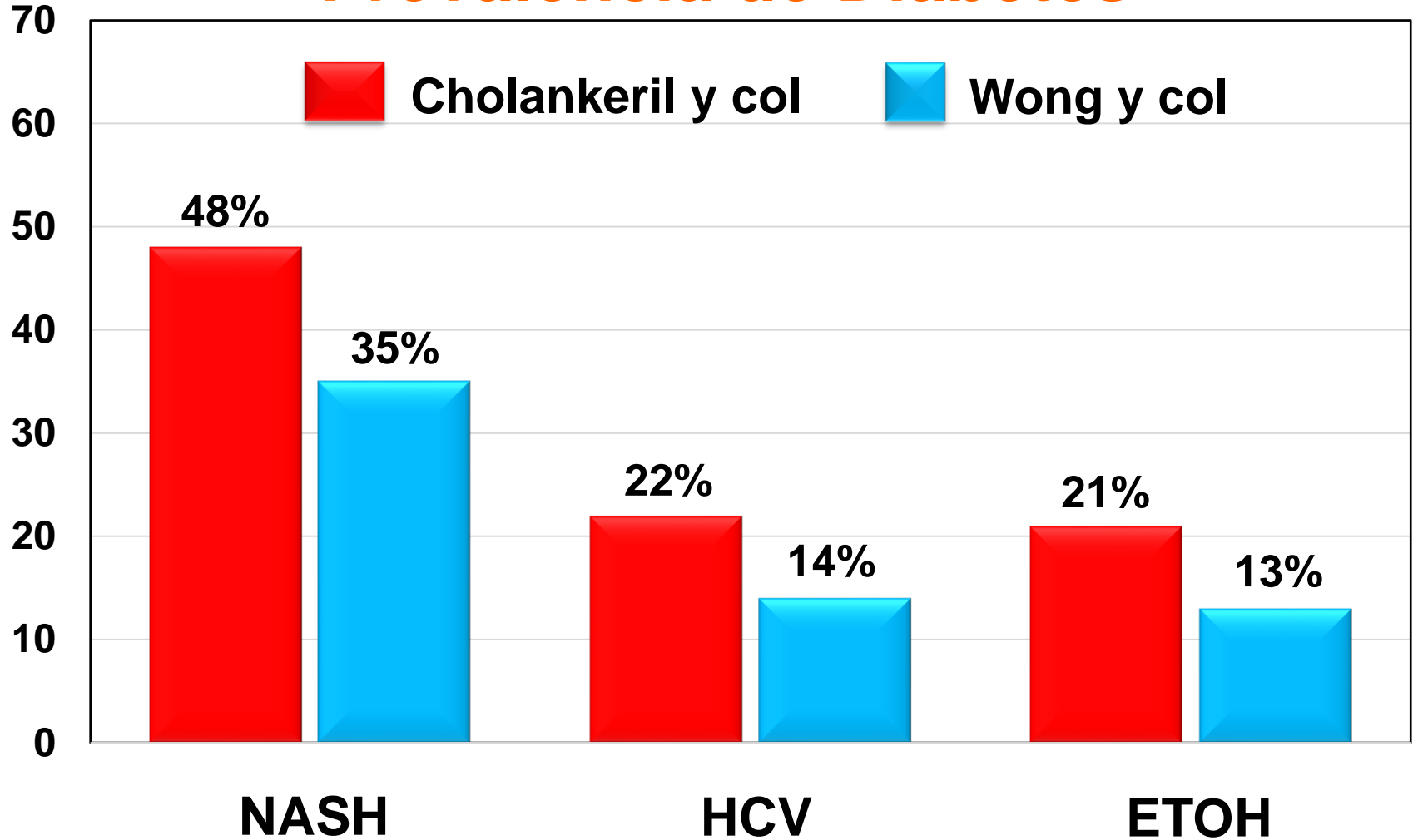
Insuficiencia  
renal

Cardiovascular

**Resistencia a la insulina, inflamación sistémica  
de bajo grado, estrés oxidativo**

# Características de la Cirrosis por NASH

## Prevalencia de Diabetes



*Wong RJ y col (2014); Cholankeril G y col (2017)*

# Riesgo Cardiovascular en NAFLD

## Meta-Análisis: NAFLD vs no NAFLD

Autor	Estudios	Número	OR (95% IC)
Targher	16	34043	1.64 (1.26-2.13)
Haddad	6	25837	1.77 (1.26-2.48)
Wu	34	165000	1.81 (1.23-2.66)

**Eventos CV: Infarto de miocardio, revascularización coronaria, ACV, muerte**

*Targher G y col (2016); Haddad M y col (2017); Wu S y col (2016)*



# Daño Renal en NAFLD

## Meta-Análisis

**33 estudios sobre 63902 pacientes**

	<b>Daño renal crónico OR (IC 95%)</b>
<b>NAFLD vs no NAFLD</b>	<b>2.12 (1.69-2.66)</b>
<b>NASH vs esteatosis</b>	<b>2.53 (1.58-4.05)</b>
<b>Fibrosis severa vs no/leve</b>	<b>5.20 (3.14-8.61)</b>

# Trasplante Combinado Hígado-Riñón

UNOS 2002-2011: 40326 trasplantes de hígado

	Trasplante Combinado
Global	2319/40326 (5.8%)
I: CBP, CEP, ETOH	584/9495 (6.2%)
II: NASH, cripto con BMI>30	320/3665 (8.7%)
III: HCV, HBV, HCC	1258/25383 (5.0%)

**La cirrosis por NASH es hoy la causa más frecuente de trasplante hígado-riñón en USA**

# Resultados del Trasplante Hepático en Pacientes con Obesidad Mórbida

Meta-Análisis sobre 24 estudios (n=132162 receptores)

Mortalidad	IMC $\geq 40$	
	vs. <u>18.5-29.9</u>	vs. <u>18.5-39.9</u>
30 días	1.97 (1.43-2.73) p<0.001	1.90 (1.38-2.62) <0.001
1 año	1.38 (1.00-1.92) p<0.05	1.34 (1.10-1.62) p<0.01
5 años	1.48 (1.03-2.14) p<0.05	1.34 (1.08-1.67) p<0.01

↑ significativo de complicaciones (HR 2.72-3.03)  
post-operatorias y CV (HR 2.62)

# Cirugía Bariátrica Pre-Trasplante Hepático

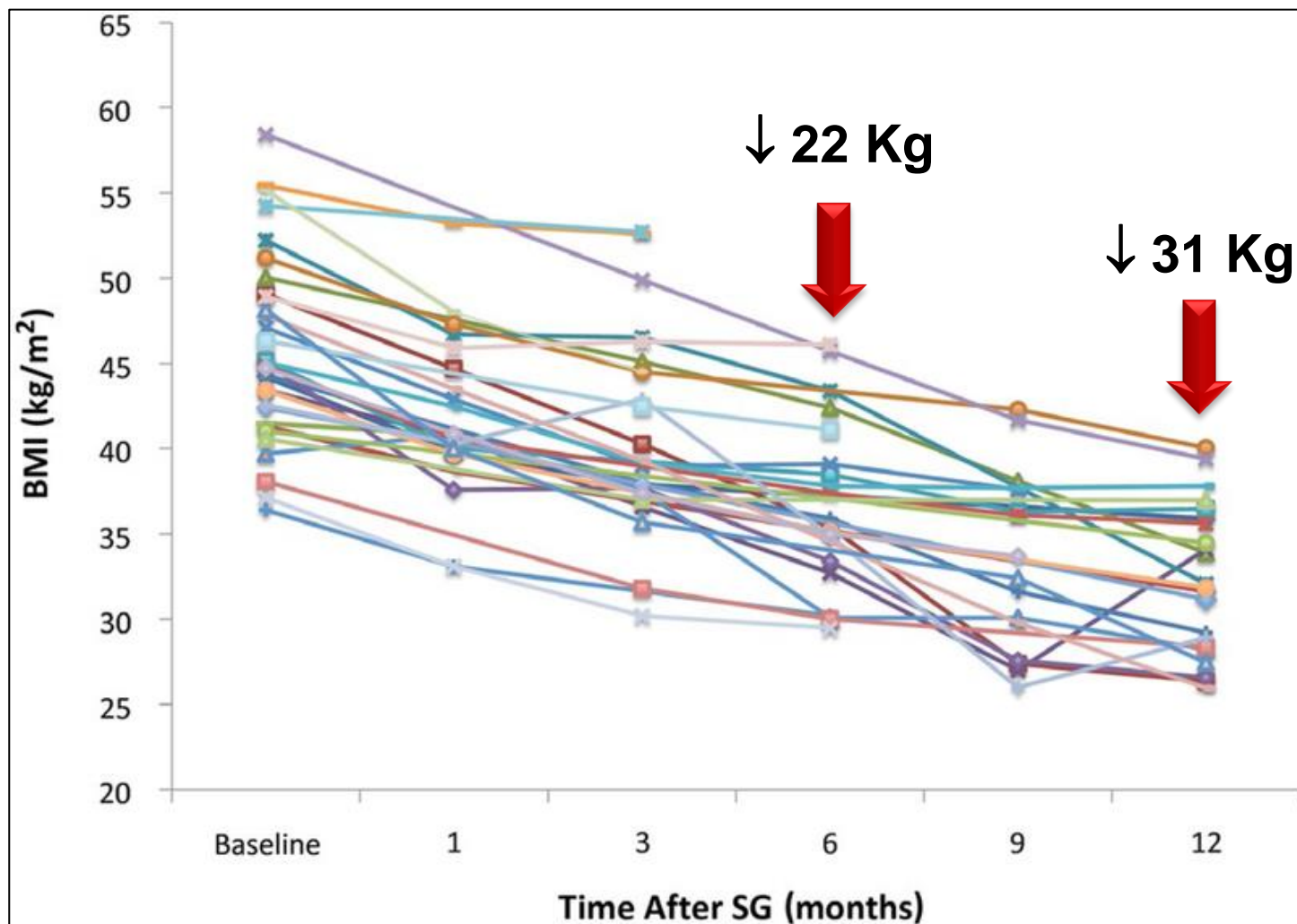
32 pacientes con BMI >45 tratados con manga gástrica laparoscópica

CTP A: 15 (48%) y B 17 (42%). MELD: 12 (7-18)

Etiología	%
Ascitis	44%
EPS	38%
VES	22%
TIPS	16%

Evento	%
Mortalidad	0%
Reoperaciones	0%
Complicaciones	3 (9%)
Descompensación de la cirrosis	0%

# Cirugía Bariátrica Pre-Trasplante Hepático

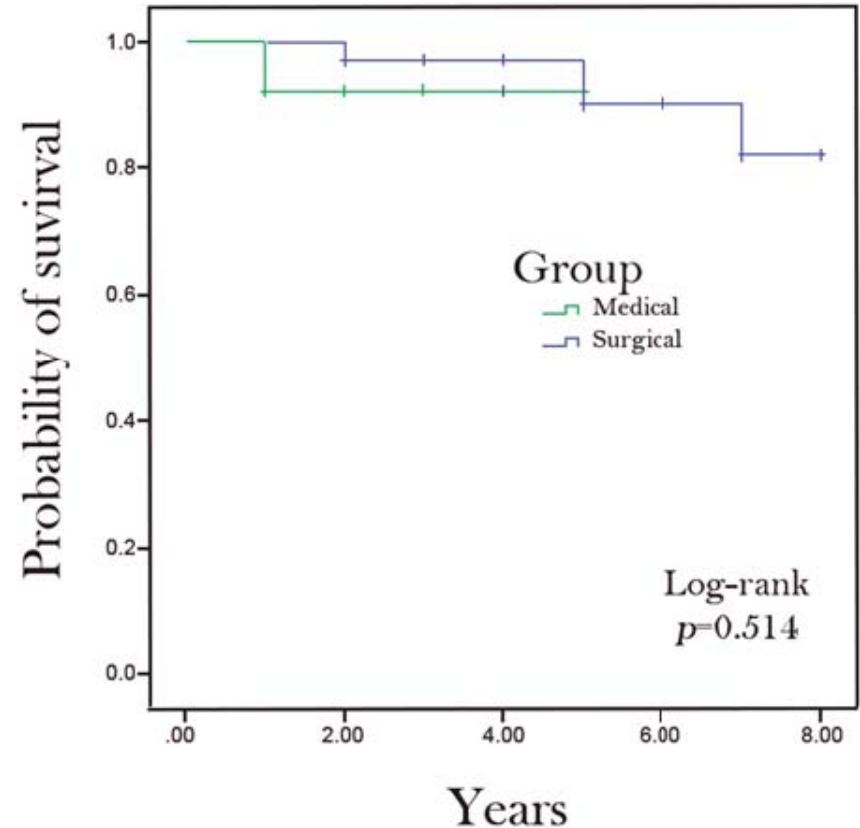
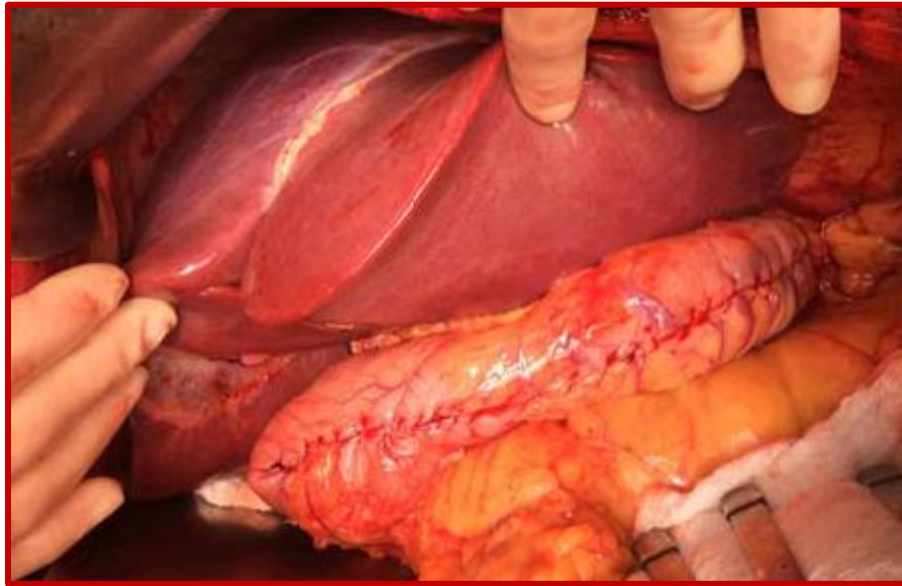


**A los 6 meses el 88% fueron elegibles para trasplante**

*Sharpton S y col (2019)*

# Cirugía Bariátrica Simultánea con el Trasplante Hepático

29 pacientes (manga gástrica)



Pérdida de peso duradera y menor prevalencia de complicaciones metabólicas

# Resultados del Trasplante Hepático en Pacientes con Cirrosis por NASH

Charlton M y col (2011)				
Sobrevida	NASH	Otras	N° Total	N° NASH
1 Año	84%	87%	35781	1959
3 Años	78%	78%		
Afzali A y col (2012)				
Sobrevida	NASH	Otras	N° Total	N° NASH
1 Año	87.6%	88.2%	53738	1810
3 Años	82.2%	79.5%		
5 Años	76.7%	73.1%		

# Causas de Muerte en Trasplantados por Cirrosis-NASH

**Meta-Análisis sobre 9 estudios  
(NASH: 717, Otros: 3520)**

<b>Causa de Muerte</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Cardiovascular</b>	<b>1.65 (1.01-2.70)</b>	<b>0.05</b>
<b>Sepsis</b>	<b>1.71 (1.17-2.50)</b>	<b>0.006</b>
<b>Fallo del injerto</b>	<b>0.21 (0.05-0.89)</b>	<b>0.03</b>



# Resultados del Retrasplante Hepático en Pacientes con Cirrosis-NASH

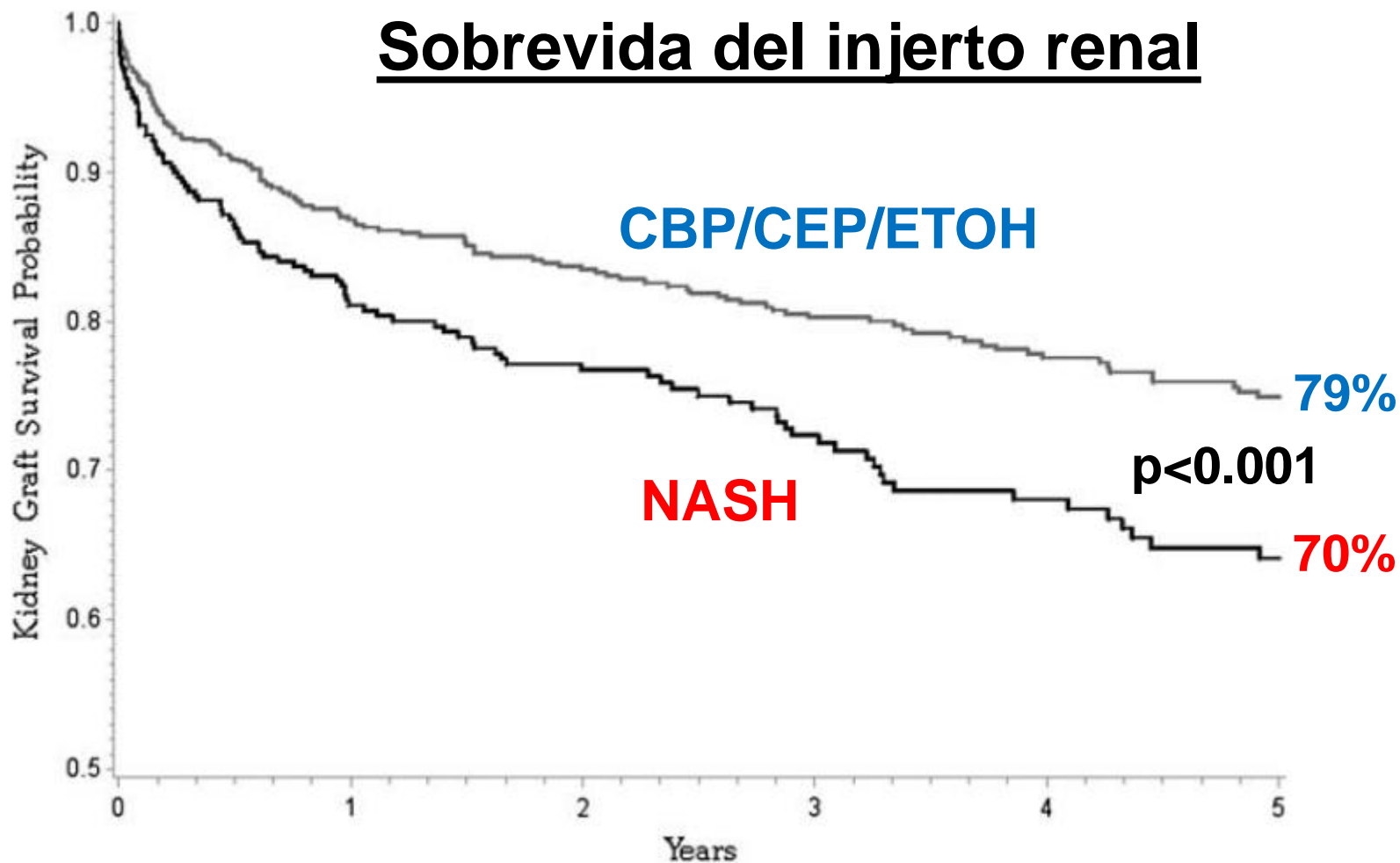
UNOS 2012-2016

**NASH: mayor edad, BMI y prevalencia de diabetes II y peor performance status**

<b>Sobrevida Pacientes</b>	<b>HAI (n=118)</b>	<b>ETOH (n=300)</b>	<b>Cripto (n=189)</b>	<b>NASH (n=128)</b>
<b>1 año</b>	<b>82%</b>	<b>77%</b>	<b>73%</b>	<b>65%</b>
<b>3 años</b>	<b>74%</b>	<b>70%</b>	<b>67%</b>	<b>59%</b>
<b>5 años</b>	<b>66%</b>	<b>64%</b>	<b>63%</b>	<b>52%</b>

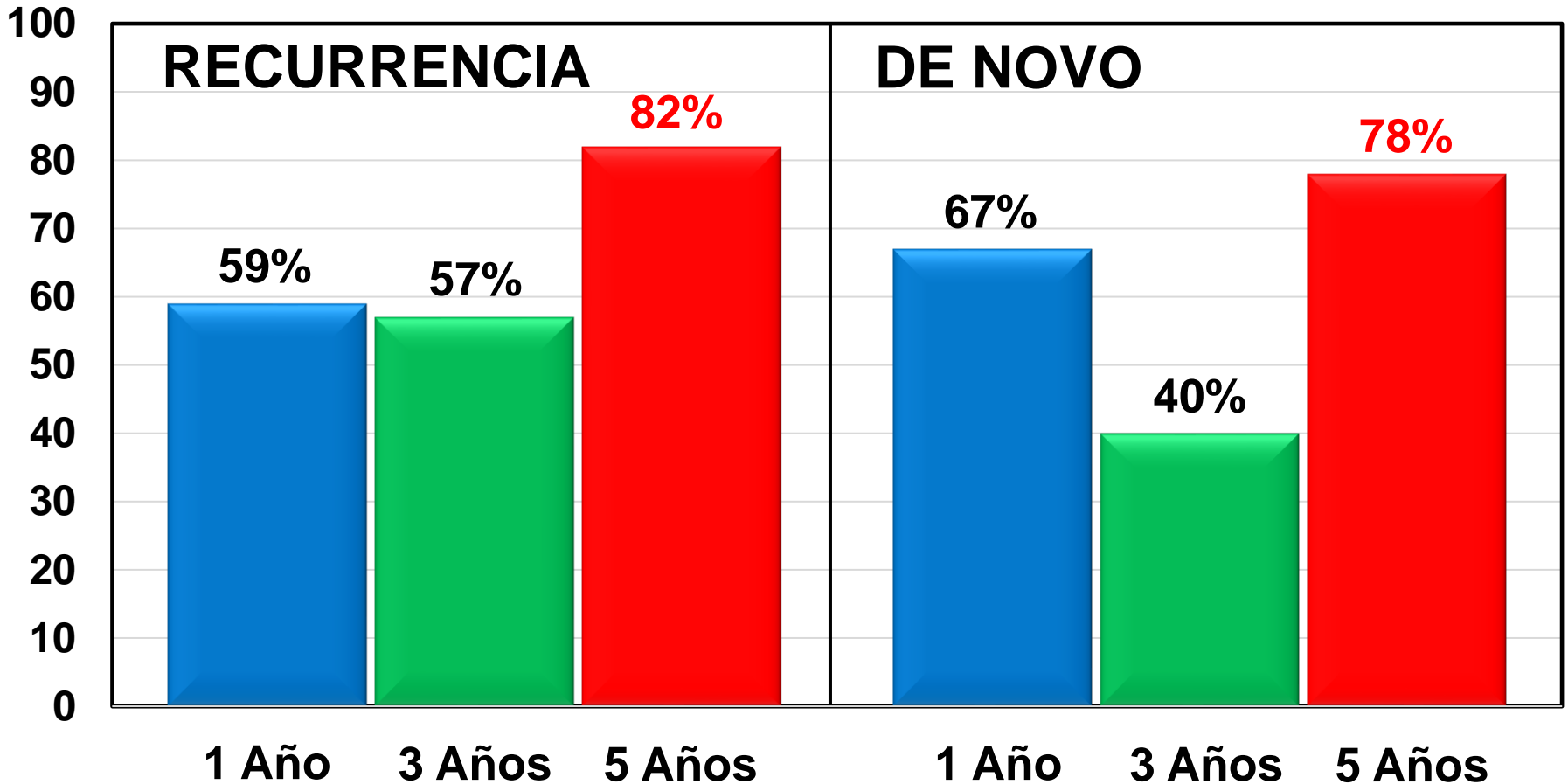
# Resultados del Trasplante Combinado de Hígado-Riñón

## Sobrevida del injerto renal



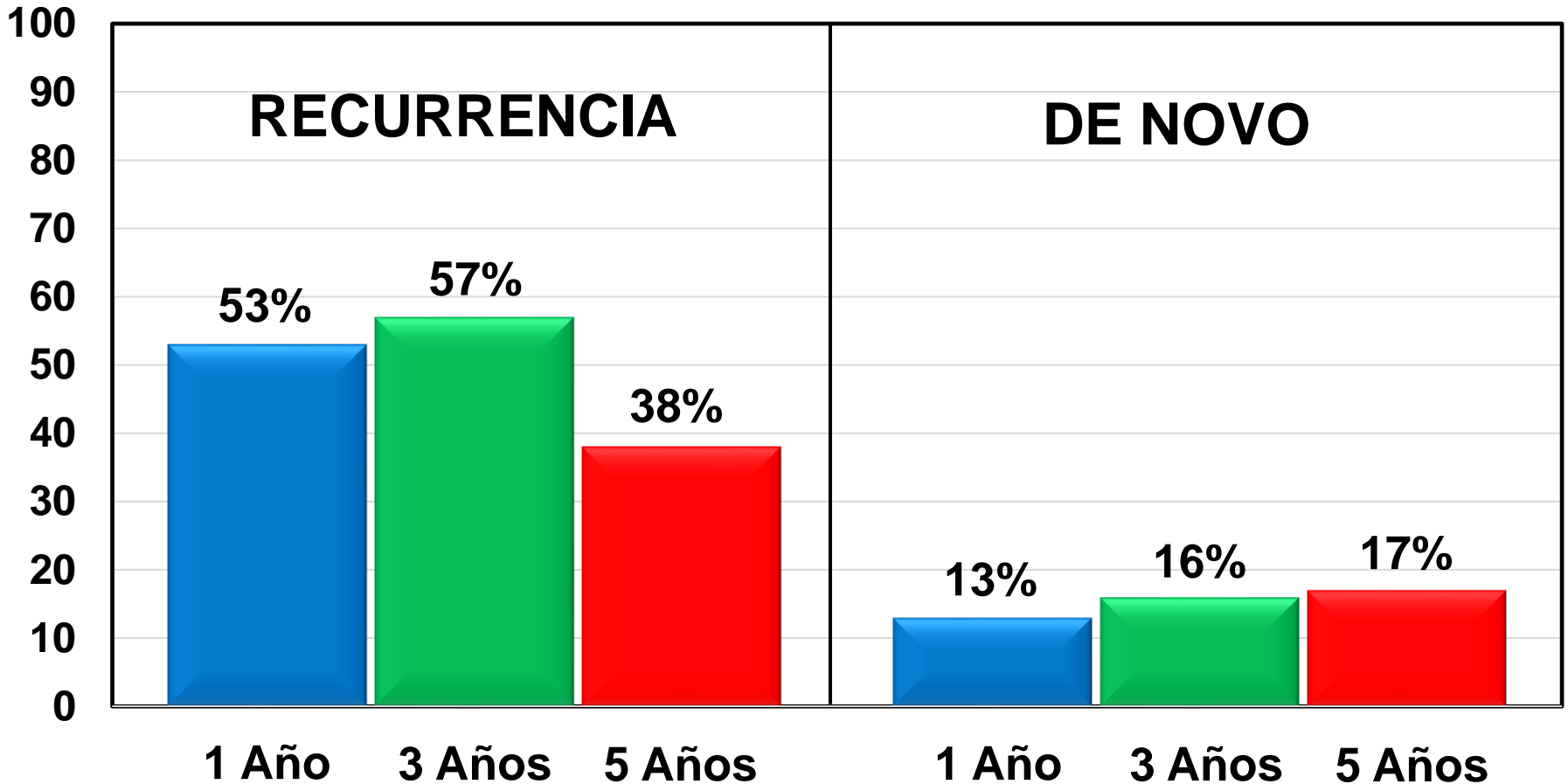
# Recurrencia y De Novo NAFLD Post- Trasplante Hepático

Meta-Análisis: 17 estudios (2378 pacientes, 2/3 con PBH)



# Recurrencia y De Novo NASH Post- Trasplante Hepático

Meta-Análisis: 17 estudios (2378 pacientes, 2/3 con PBH)



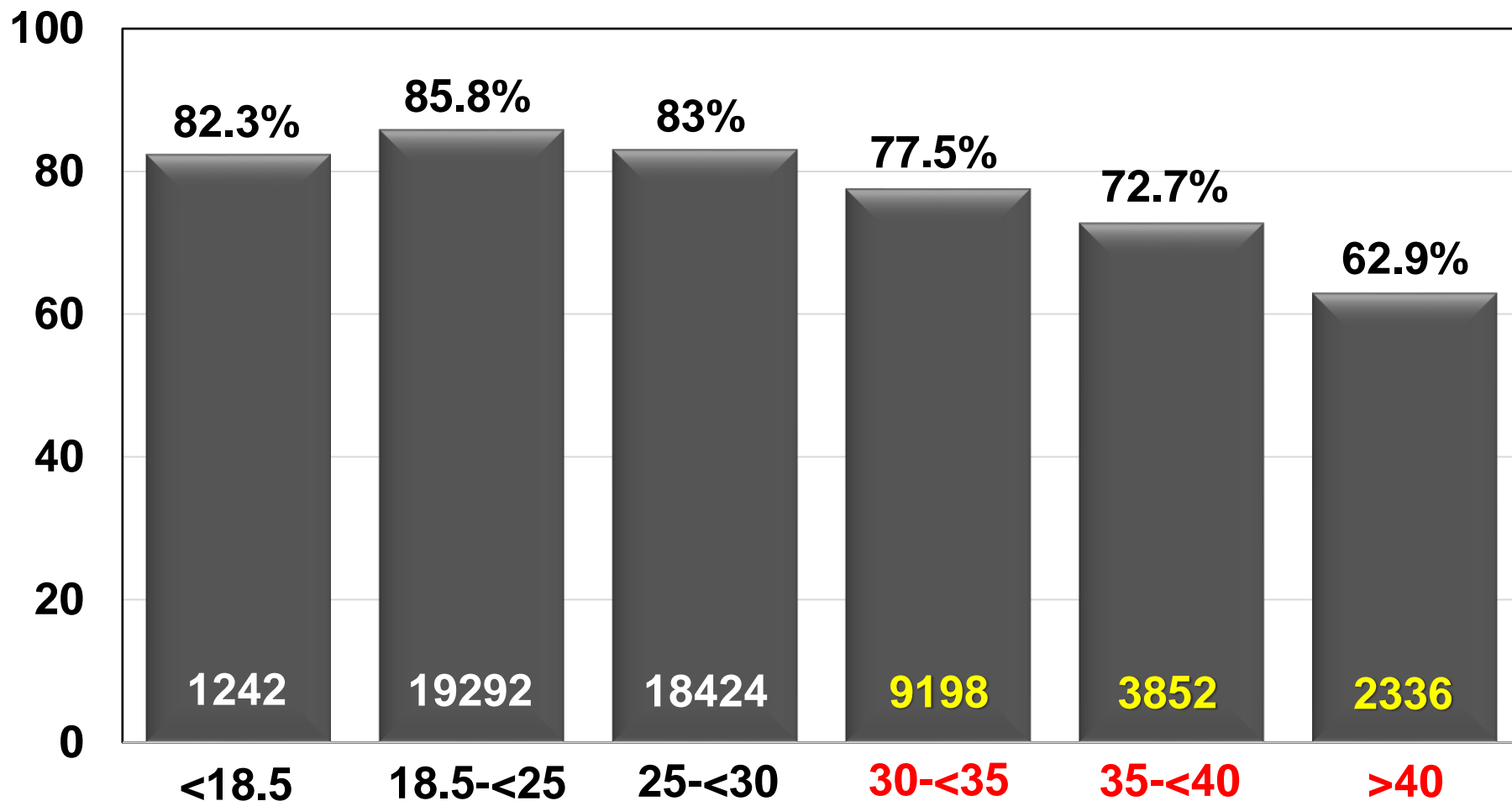
# Prevalencia y Severidad de la Recurrencia de NAFLD/NASH Post-Trasplante

103 trasplantes consecutivos por NASH (n=48) o cirrosis criptogénica (n=53) → PBH o elastografía

	Biopsia	Elastografía
Seguimiento	47 meses	75 meses
Esteatosis Severa	88% 18%	87.5% 50%
NASH	41%	-
F0-F1	76.5%	55%
F3-F4	21%	27%

# Utilización de Donantes con Esteatosis

UNOS 2006-2016: 77050 donantes y 60200 trasplantes



# Resultados del Trasplante Hepático en Donantes con Esteatosis

Meta-Análisis sobre 19 24 estudios (4002 receptores)  
Grasa leve: <30%, moderada: 30%-60% y severa >60%

Intervalo	Donantes sin Esteatosis (OR)		
	Versus Grasa Leve	Versus Grasa Mod	Versus grasa Sev
PNF	0.52 p=NS	2.99 p=0.003	6.03 <0.001
IPF	0.77 p=NS	4.07 p<0.001	4.84 p<0.001

No diferencias significativas en la sobrevida de pacientes e injertos al año y 3 años

# Cirrosis por NASH/Obesidad

- Es la segunda indicación de trasplante hepático y la más frecuente de trasplante combinado hígado-riñón
- En comparación a otras etiologías se asocia a un mayor riesgo cardiovascular y renal
- La cirugía bariátrica permite el acceso al trasplantes a pacientes con obesidad mórbida y cirrosis CTP A o B “recompensada”
- La sobrevida post-TH es similar a la de otras etiologías pero con mayor riesgo CV
- Luego del trasplante el NAFLD recurre o aparece *de novo* en la mayoría de los receptores

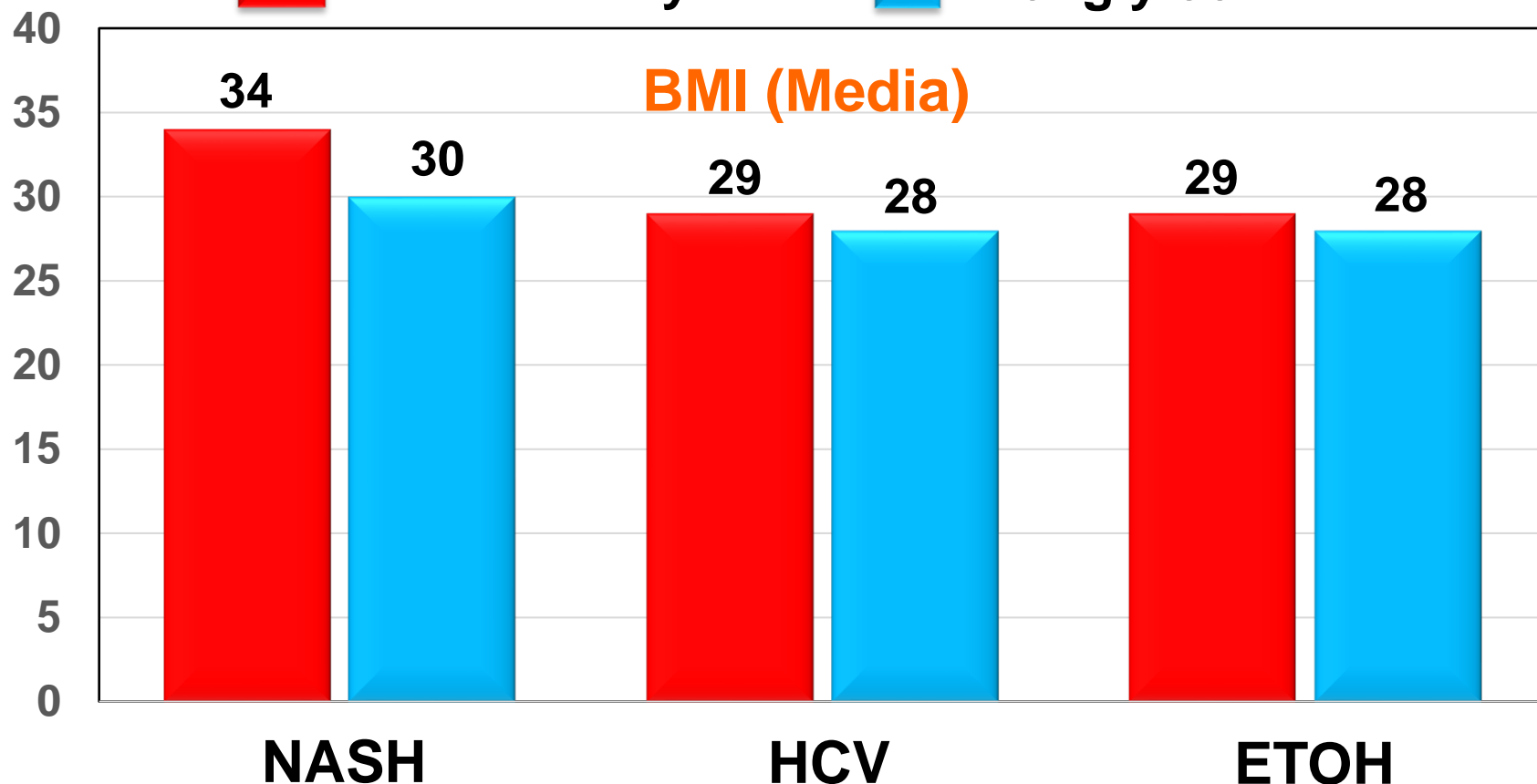




# Características de la Cirrosis por NASH

**UNOS: Mayor edad, predominancia femenina, mayor BMI y mayor diabetes tipo II**

**Cholankeril y col**      **Wong y col**



# Riesgo Cardiovascular en NAFLD

603 NAFLD (PBH)  
sin enfermedad CV

6269 controles  
apareados

168  
(28%)

Eventos CV  
(18 años de  
seguimiento)

1325  
(21%)

$p < 0.001$

HR: 1.54 (1.30-1.83)

Predictores independientes: edad, género masculino, tabaquismo, diabetes tipo 2, triglicéridos

Ningún parámetro histológico fue predictor de eventos CV (severidad esteatosis, ballooning, inflamación, fibrosis)

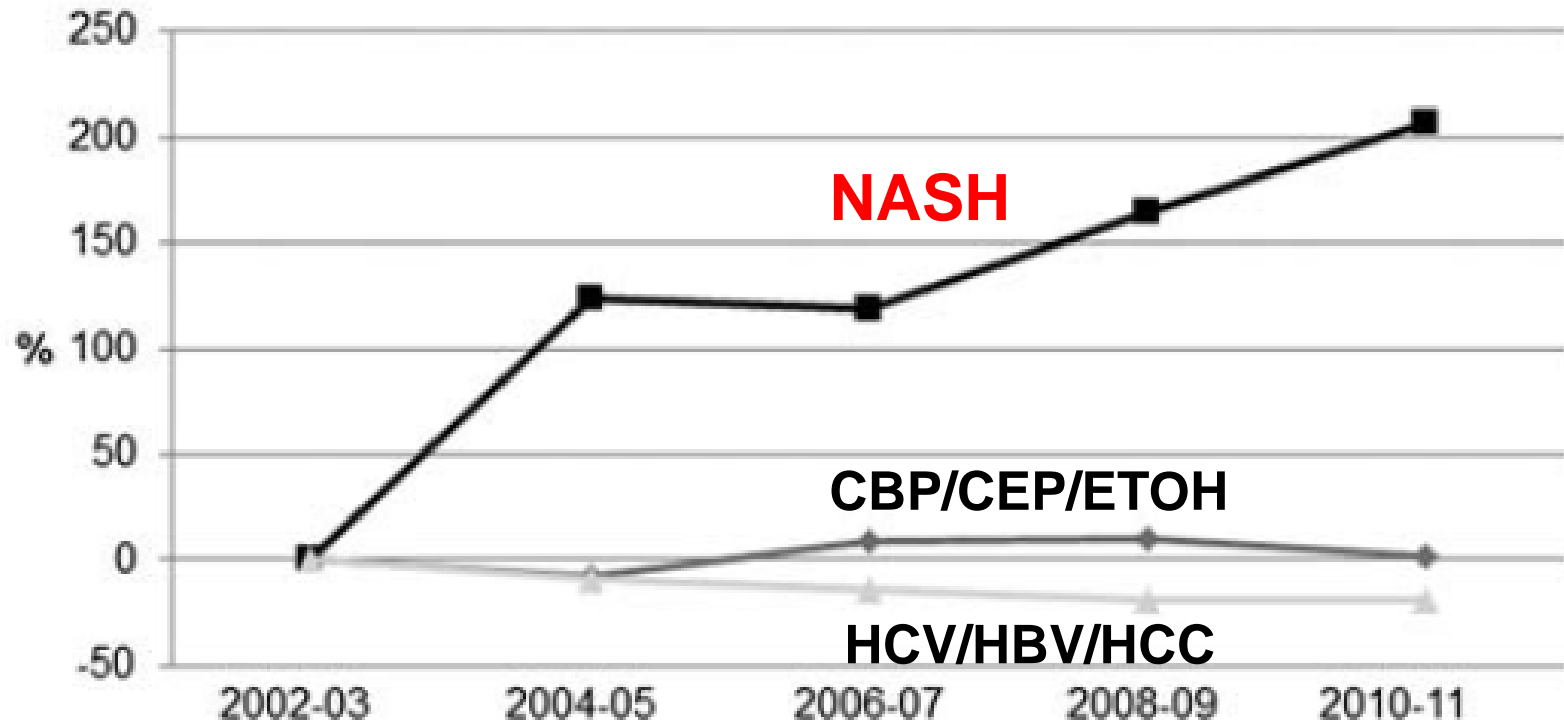
# Daño Renal en NAFLD

- 💣 **Glomerulopatía focal y segmentaria relacionada a la obesidad** (*Salvatore SP y col, 2017*)
- 💣 **Hiperfiltración secundaria a obesidad** (*Tomaszewsky m y col (2007)*)
- 💣 **Depósito de grasa ectópica en glomérulos y túbulos: “Fatty kidney”** (*Armstrong MJ y col, 2014*)
- 💣 **Diabetes tipo 2: asociación significativa entre NAFLD y enfermedad renal crónica** (*Targher G y col, 2008*)

**Luego de ajustar por confundidores (DM, HTA, obesidad) el NASH es generador independiente de disfunción renal** (*Maiwall R y col, 2020*)

# Trasplante Combinado Hígado-Riñón

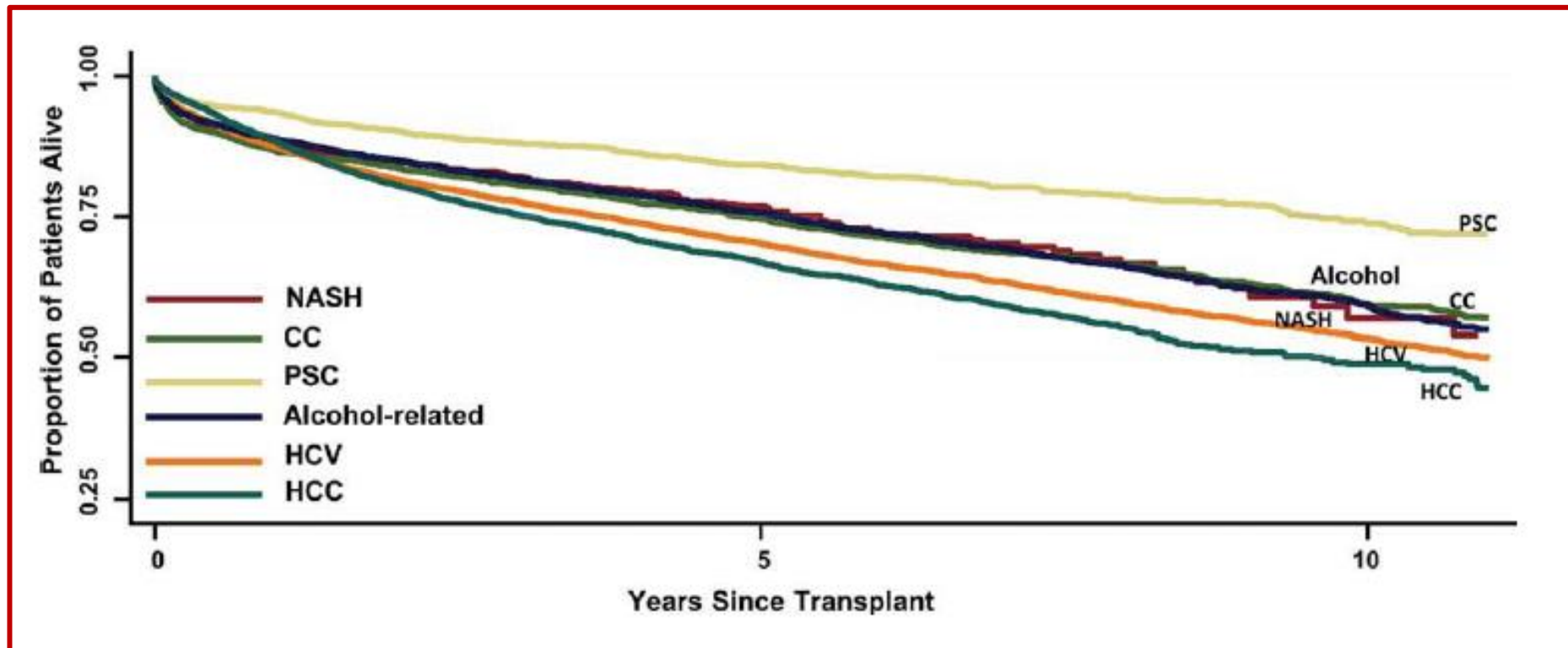
UNOS 2002-2011: 40326 trasplantes de hígado y 2319 hígado-riñón (5.8%)



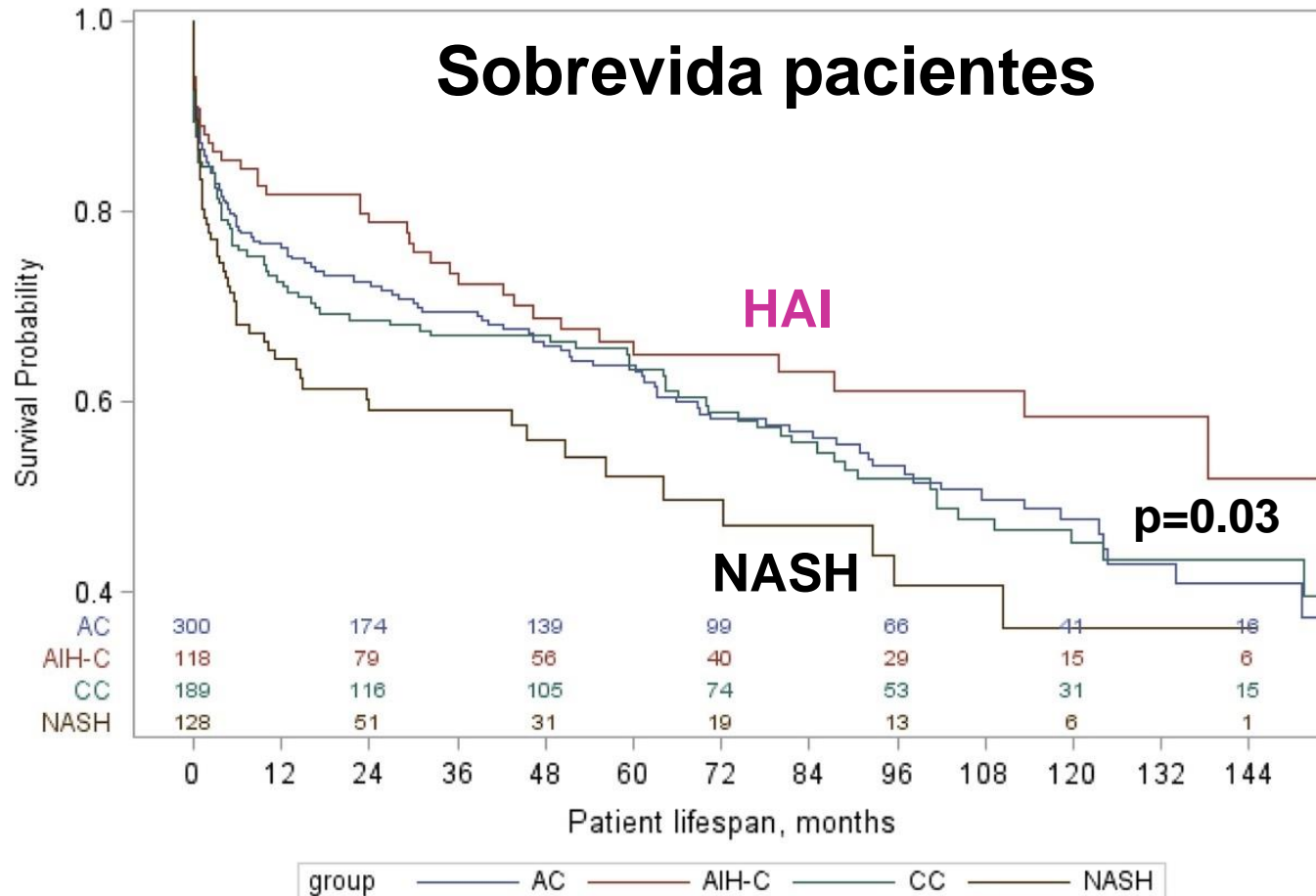
**El NASH es la etiología de doble trasplante con mayor crecimiento en los últimos años**

# Resultados del Trasplante Hepático en Pacientes con Cirrosis por NASH

UNOS 2012-2015 (n=53738)

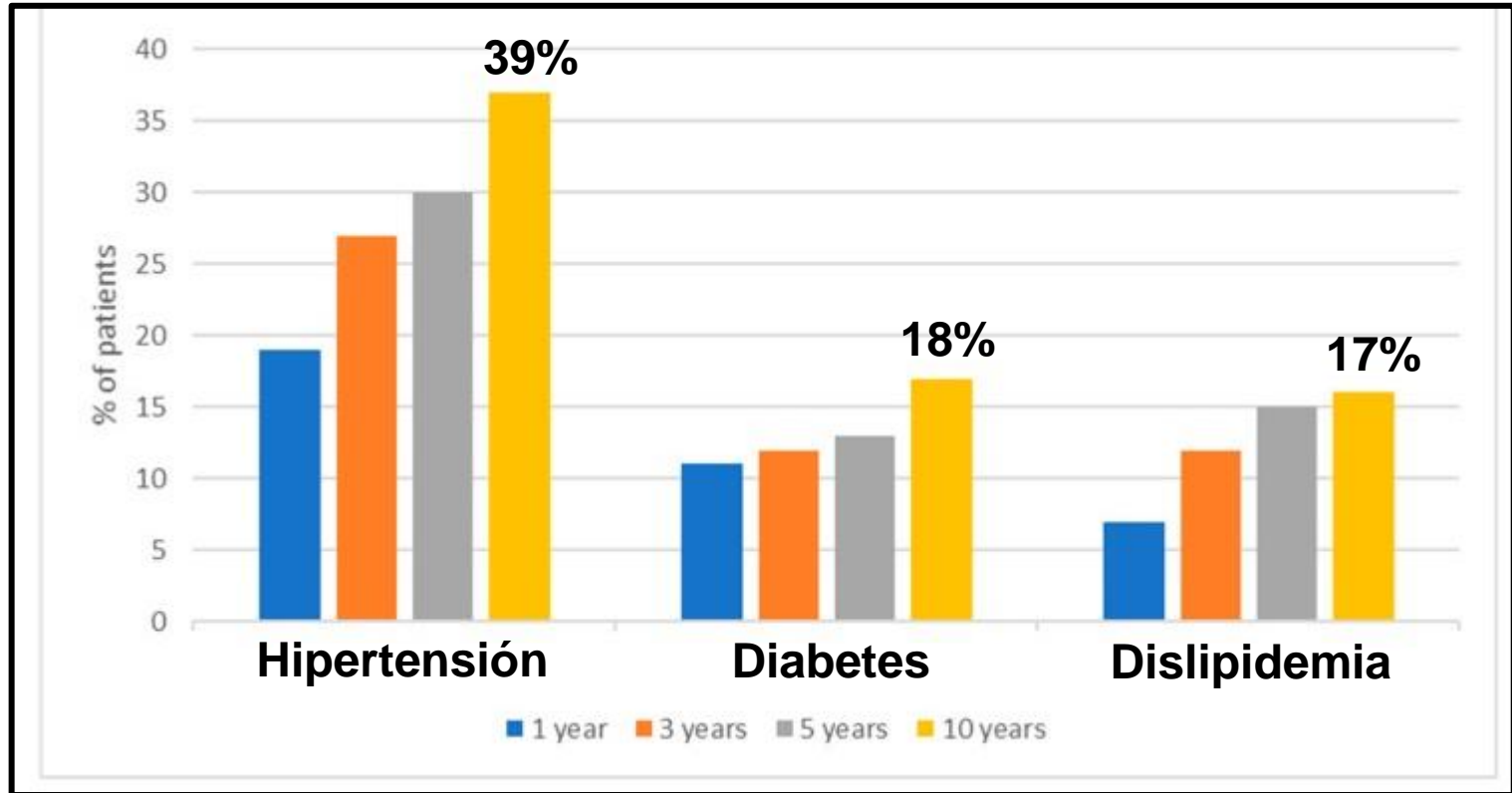


# Resultados del Retrasplante Hepático en Pacientes con NASH



# Desórdenes Metabólicos Post-Trasplante

315 trasplantados (10% por cirrosis-NASH)



El NASH fue el único predictor del desarrollo de desórdenes metabólicos *de novo* con un OR de 6.2 (0.5-3.0)