

INCLUSIÓN DEL HÍGADO EN EL INJERTO COMO FACTOR PROTECTOR DEL RECHAZO EN EL TRASPLANTE INTESTINAL

A Andrés¹, F Hernández¹, JL Encinas¹, P Triana¹, G Prieto², E Frauca³, M Gámez¹, E Ramos², M López-Santamaría¹.

¹Cirugía Pediátrica. ²Gastroenterología Infantil. ³Hepatología Infantil. Hospital La Paz.





¿El hígado protege del rechazo combinado con el trasplante de otros órganos sólidos?

472

NATURE, VOL. 223, AUGUST 2, 1969

Induction of Immunological Tolerance by Porcine Liver Allografts

by

R. Y. CALNE

R. A. SELLS

J. R. PENA

D. R. DAVIS

Department of Surgery,
University of Cambridge

P. R. MILLARD

B. M. HERBERTSON

Department of Pathology,
University of Cambridge

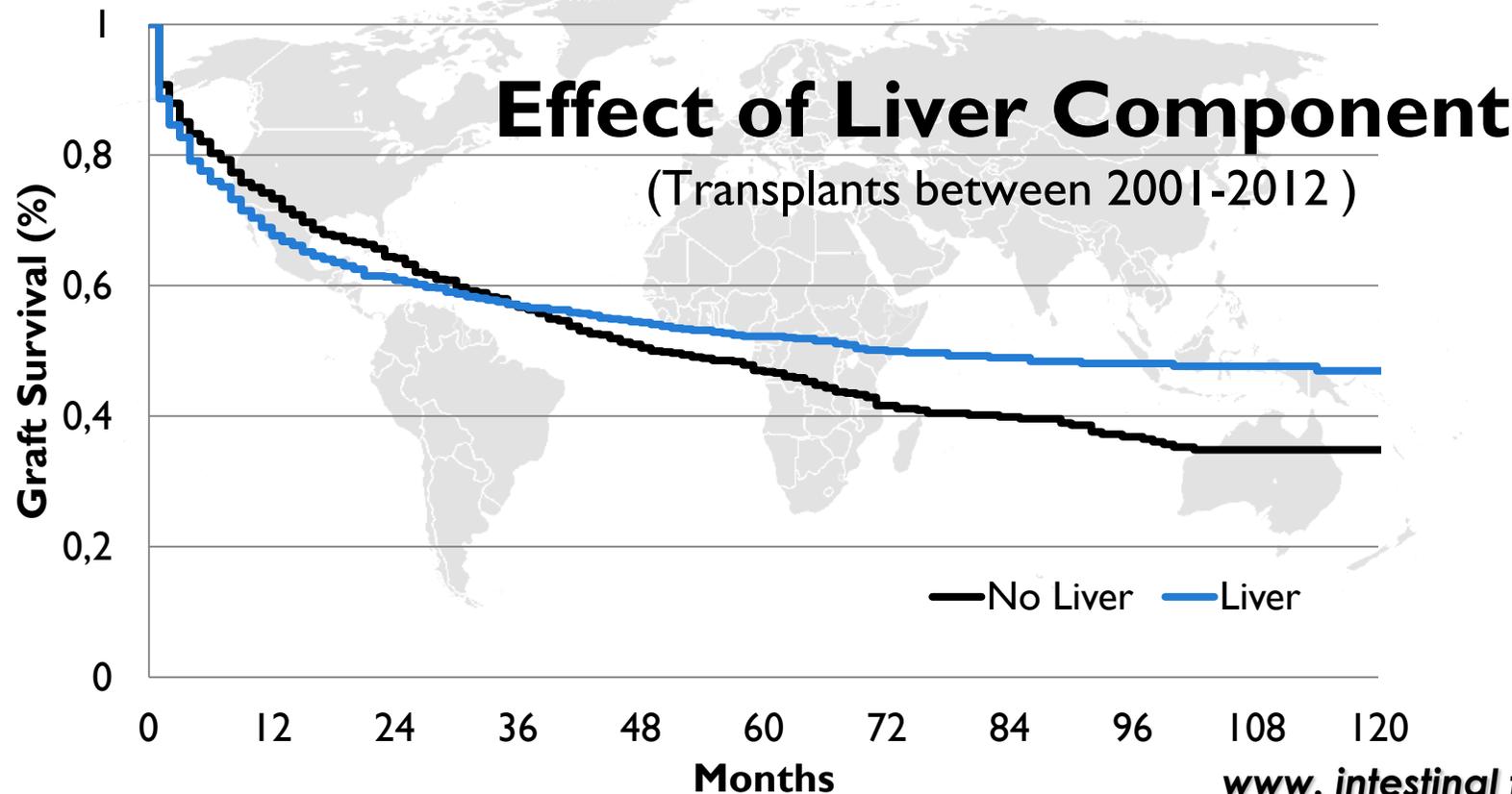
R. M. BINNS

The Department of Experimental Pathology,
A. R. C. Institute of Animal Physiology,

Liver allografting experiments with pigs show that animals given no immunosuppression will survive for prolonged periods with orthotopic liver transplants. Similar animals can reject skin, kidneys and hearts rapidly. Orthotopic and accessory heterotopic liver allografts protect preferentially from rejection grafts of donor specific skin, kidney and possibly heart. Injected soluble liver antigen may also protect donor specific tissue from rejection. It is suggested that allogeneic liver can induce immunological tolerance in immunologically mature pigs.



¿En el Intestino? Papel controvertido





¿En el Intestino? Papel controvertido

Study of the Impact of Liver Transplantation on the Outcome of Intestinal Grafts in Children

Myriam Jugie,^{1,2} Danielle Canioni,³ Christine Le Bihan,⁴ Sabine Sarnacki,^{2,5} Yann Revillon,⁵ Dominique Jan,⁵ Florence Lacaille,⁶ Nadine Cerf-Bensussan,² Olivier Goulet,⁶ Nicole Brousse,³ and Diane Damotte^{7,8,9}

Original Article/Transplantation



Immunological protection of small bowel by simultaneously transplanted liver graft in pigs

Zhen-Yu Yin, Ning Li, Xiao-Ming Wang, Xiao-Dong Ni, Feng Jiang, You-Sheng Li and Jie-Shou Li
Nanjing, China



100 Multivisceral Transplants at a Single Center



Andreas G. Tzakis, MD, PhD,* Tomoaki Kato, MD,* David M. Levi, MD,* Werviston DeFaria, MD,* Gennaro Selvaggi, MD,* Debbie Wepler, MSN,* Seigo Nishida, MD, PhD,* Jang Moon, MD,* Juan R. Madariaga, MD, PhD,* Andre I. David, MD,* Jeffrey J. Gaynor, PhD,* John Thompson, MD,† Erick Hernandez, MD,† Enrique Martinez, MD, G. Patricia Cantwell, MD,† Jeffrey S. Augenstein, MD,§ Anthony Gyamfi, MD,§ Ernesto A. Pretto, MD,§ Lorraine Dowdy, MD,† Panagiotis Tryphonopoulos, MD,* and Phillip Ruiz, MD, PhD†

Combined Liver-Intestine Grafts Compared With Isolated Intestinal Transplantation in Children: A Single-Center Experience

Cristina Dopazo,¹ Girish L. Gupte,¹ Khalid Sharif,¹ M. Thamara PR Perera,^{1,2} Jane Hartley,¹ Paolo Muiesan,^{1,2} David A. Mayer,² Peter Bromley,³ John Bennett,³ Deidre A. Kelly,¹ Indra van Mourik,¹ Patrick Mckiernan,¹ Sue V. Beath,¹ and Darius F. Mirza^{1,2,4}



Live Inclusion Improves Outcomes of Intestinal Retransplantation in Adults

Guosheng Wu¹ and Ruy J. Cruz¹





Modulación de activación de **las células endoteliales**

Apoptosis de las células inmunes, como los linfocitos alorreactivos

Liberación de **antígenos HLA I** solubles

El hígado confiere “mayor tolerancia” al injerto

Expresión de **genes o factores de transcripción** implicados: NF- κ B, vía FasL/Fas,...

Inducción de **microquimerismo de linfocitos**

Secreción de **citoquinas inmunosupresoras**: IL10, TGF β ...

Generación de **linfocitos T CD4+ reguladores**



OBJETIVOS

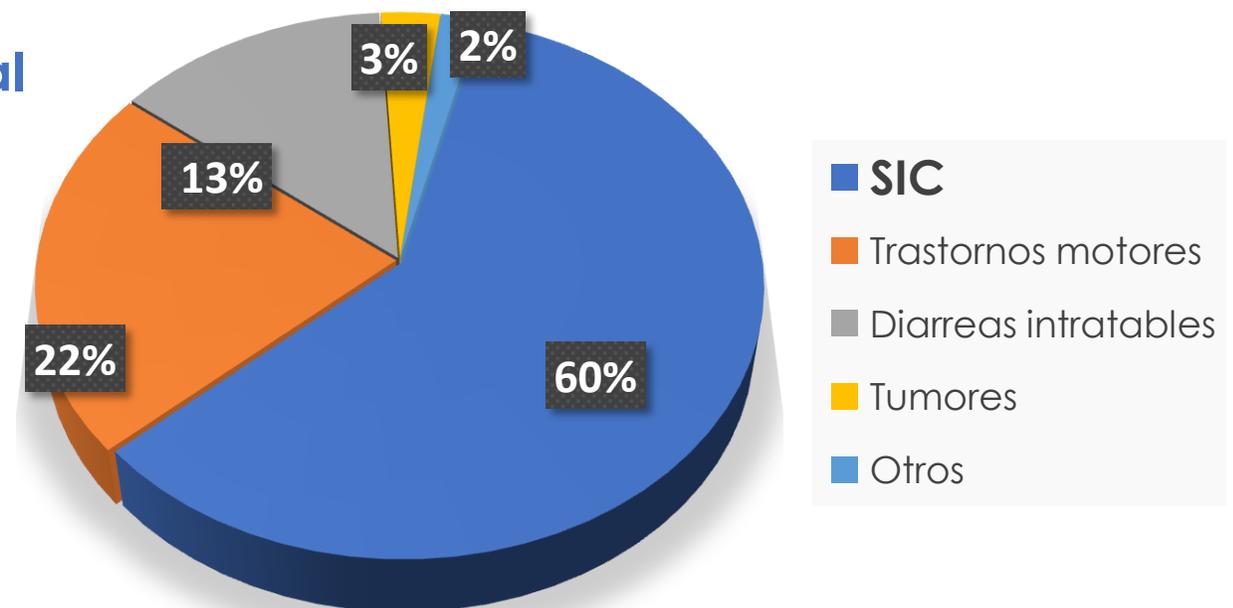


En este trabajo analizamos dicho efecto protector en nuestra serie de Trasplante Intestinal (TI)



104 TI en 81 pacientes (1999 -2017)
mediana de edad 37 meses; rango **6m-19a.**

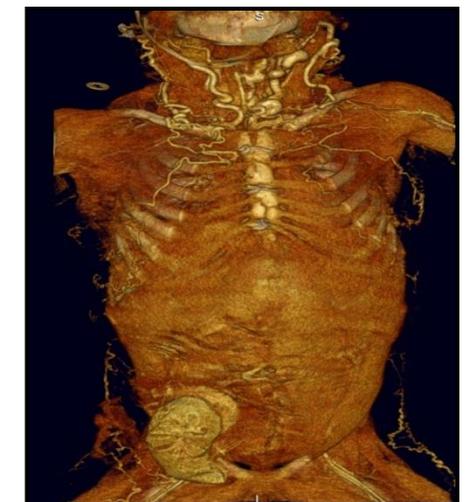
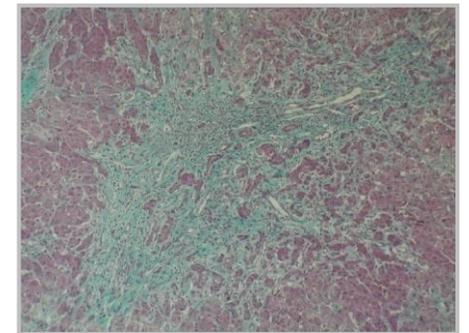
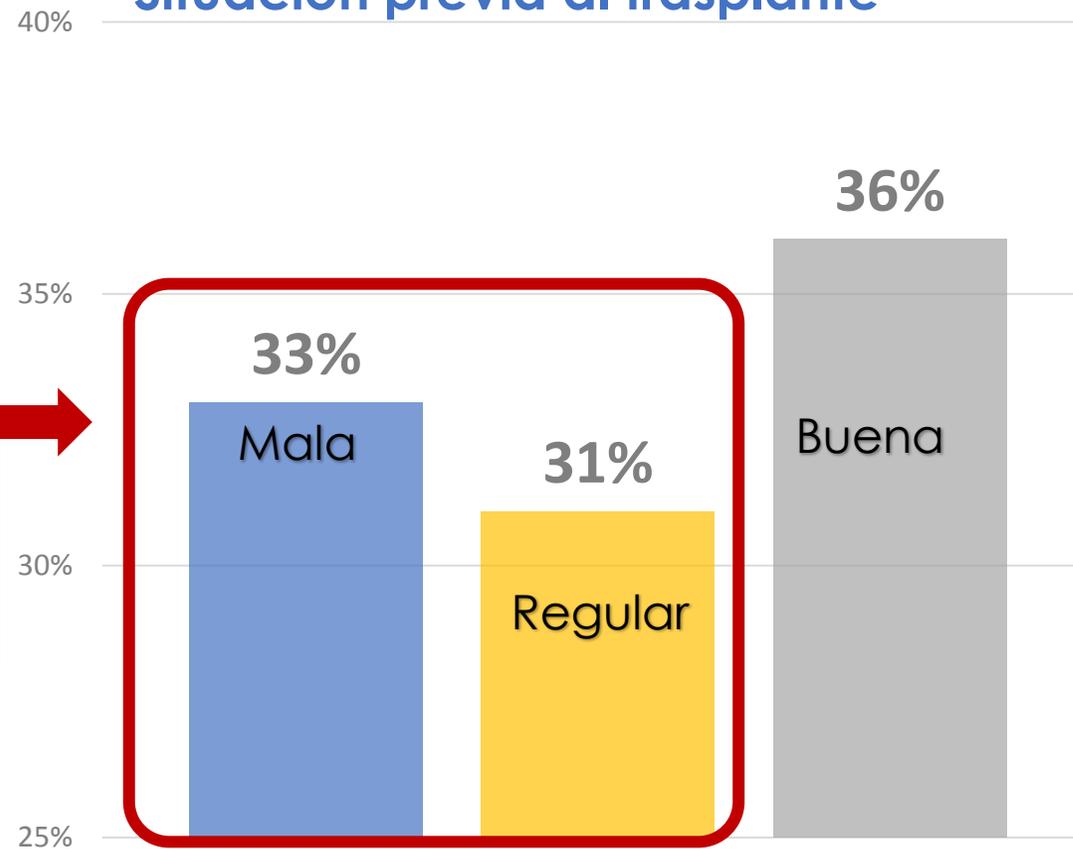
Etiología del Fracaso Intestinal



17 pacientes se retrasplantaron con **23** injertos: Tasa de retrasplante **21%**



Situación previa al trasplante



- ✓ **Hepatopatía**
- ✓ ≥ 2 accesos venosos ocluidos
- ✓ Malnutrición moderada/severa
- ✓ ≥ 2 sepsis por catéter
- ✓ Múltiples laparotomías previas



XXVI CONGRESO
SETH
VALENCIA 2017

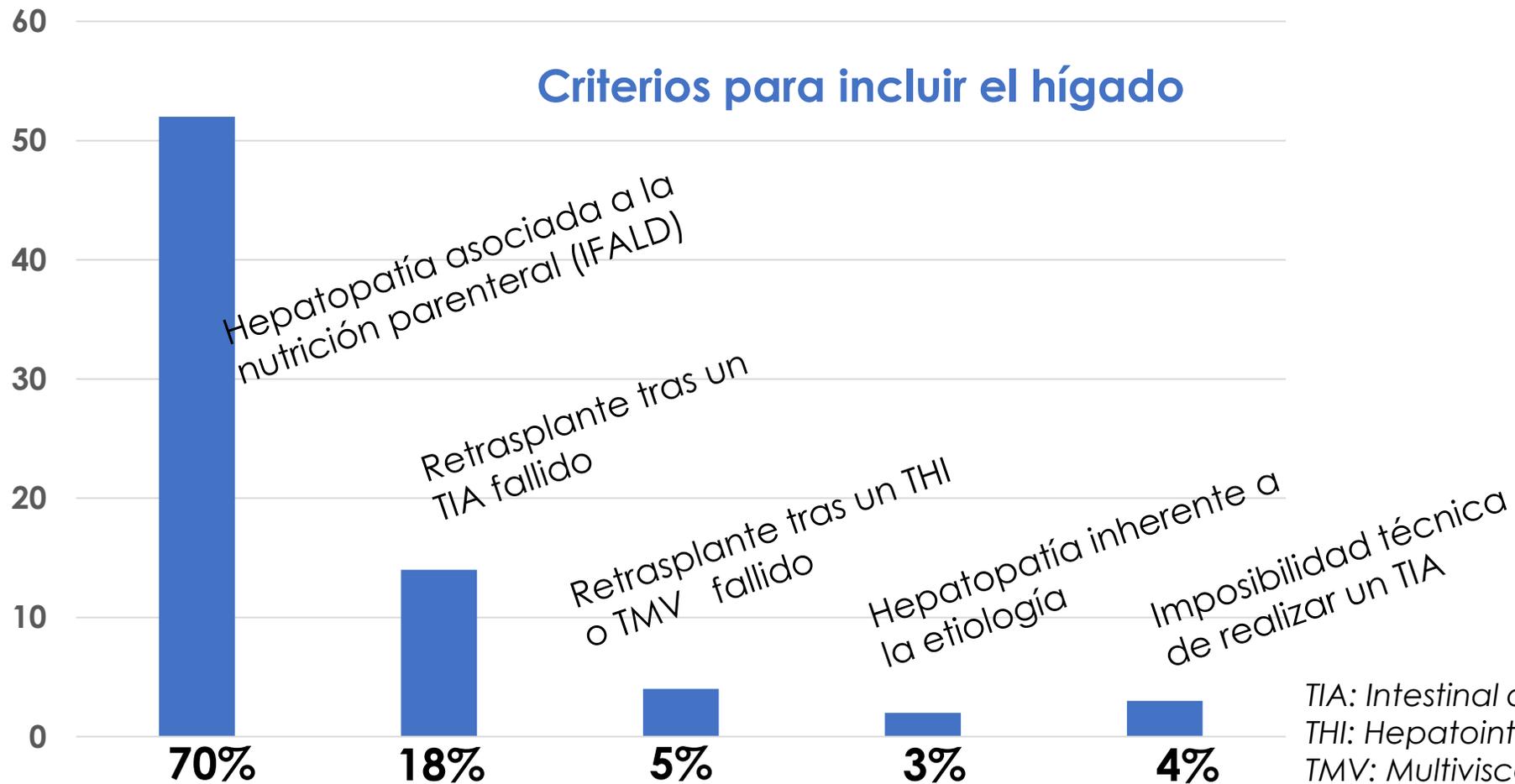
29 NOVIEMBRE A
1 DICIEMBRE

V A L E N C I A
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

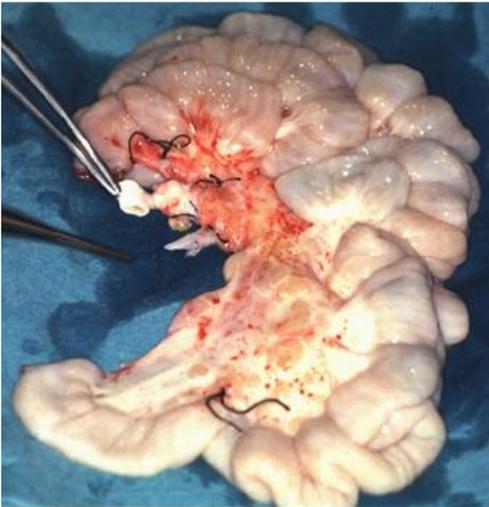


Hospital Universitario
La Paz

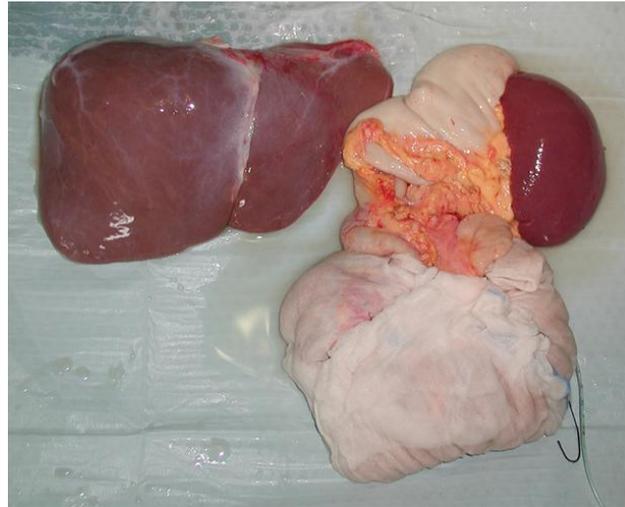
Criterios para incluir el hígado



29 sin hígado (28%)



Intestino aislado
n = **26**



Multivisceral modificado
n = **3**

75 con hígado (72%)



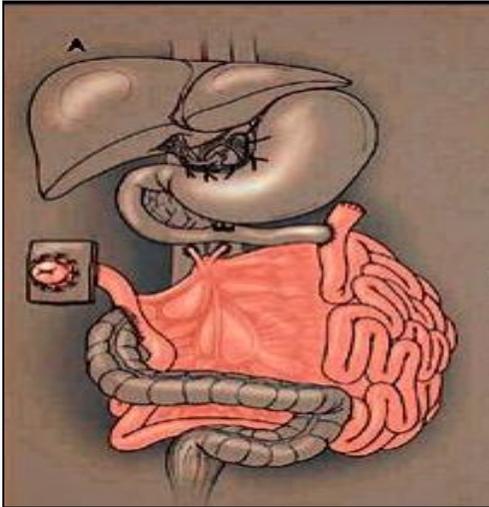
Hepatointestinal
n = **22**



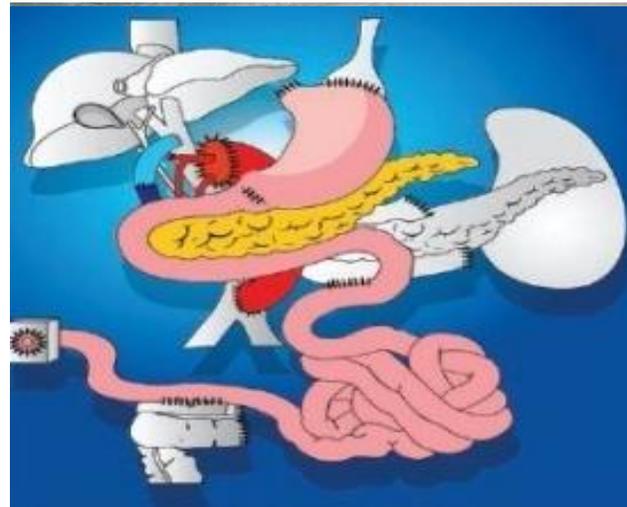
Multivisceral
n = **53**

Comparamos la supervivencia del injerto y del paciente en ambos grupos

29 sin hígado (28%)

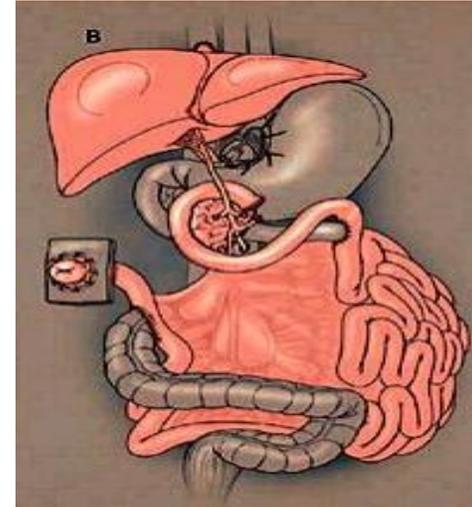


Intestino aislado
n = **26**

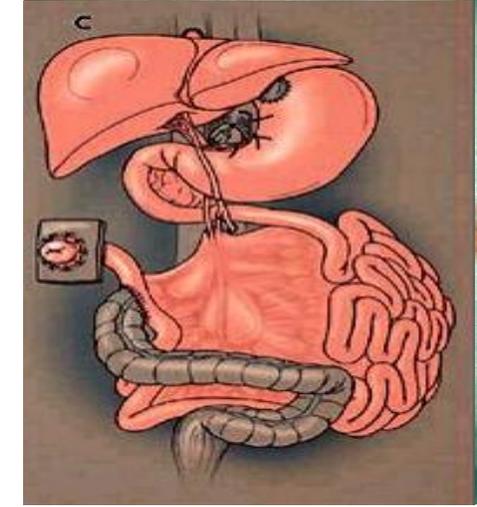


Multivisceral modificado
n = **3**

75 con hígado (72%)



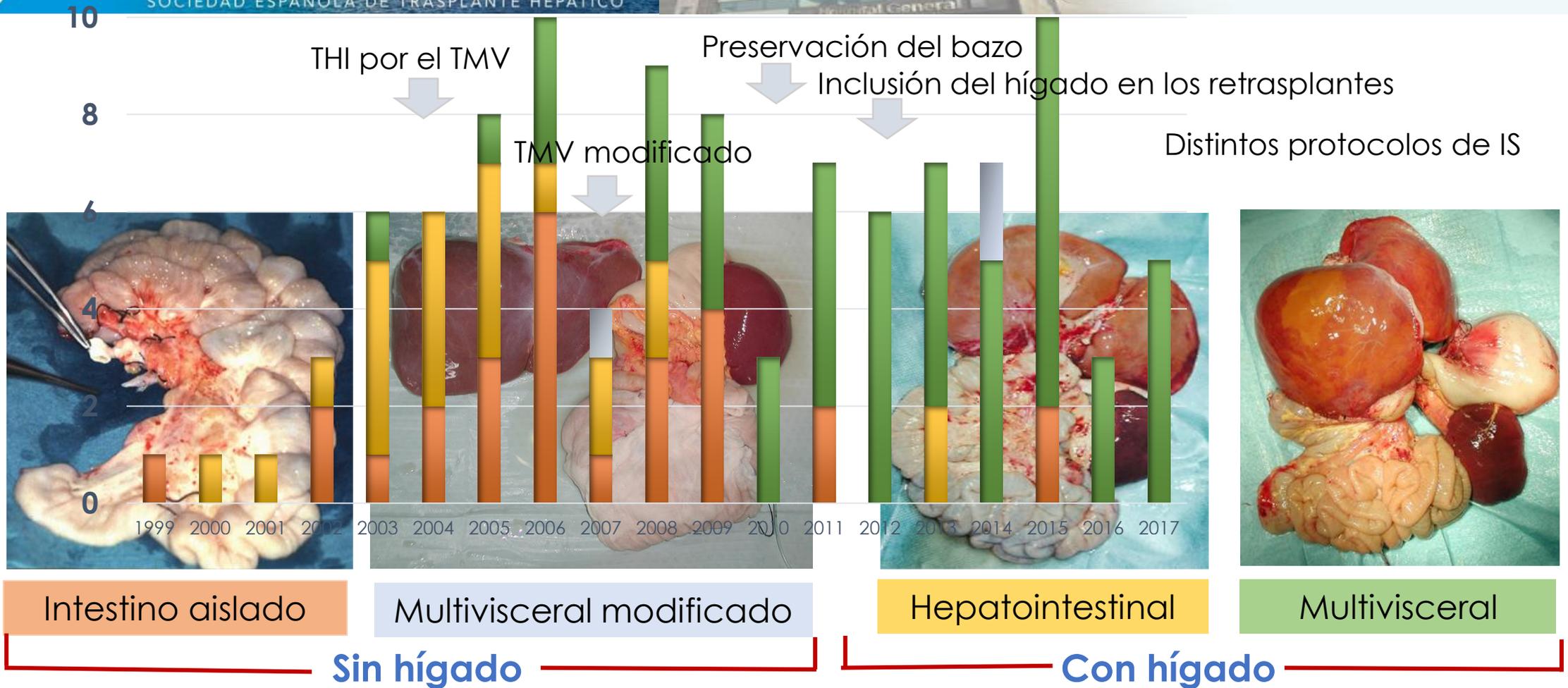
Hepatointestinal
n = **22**



Multivisceral
n = **53**

Comparamos la supervivencia del injerto y del paciente en ambos grupos

PACIENTES Y MÉTODOS





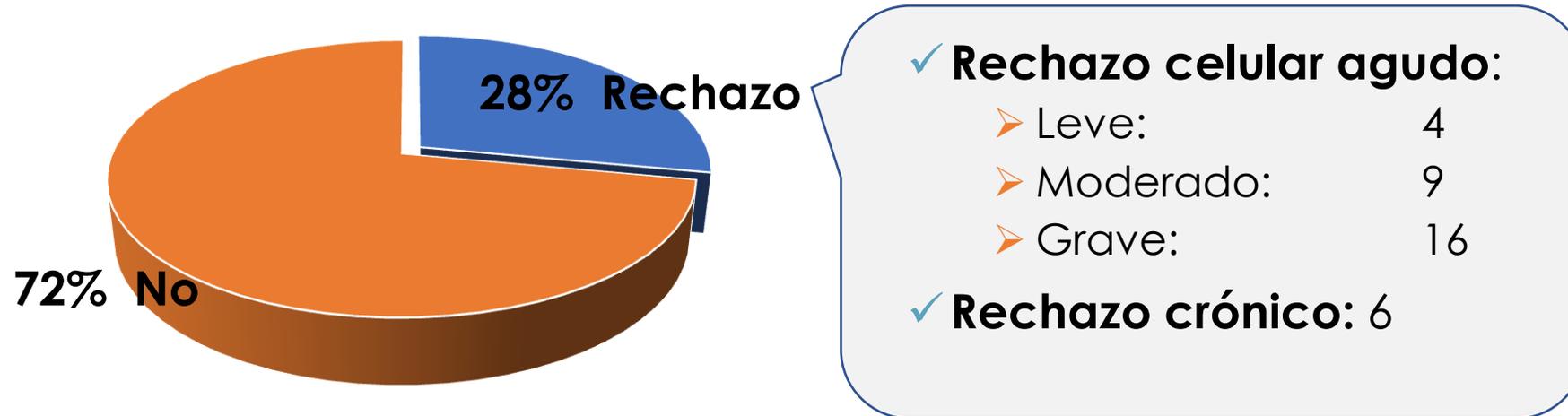
Protocolo de inmunosupresión

	Época	Protocolo	N
I	octubre 1999-junio 2004	Tacrolimus vo/iv, Esteroides, Basiliximab, Azatioprina	14
II	julio 2004-oct 2005 junio 2015-actualidad	Tacrolimus vo y Timoglobulina	17
III	octubre 2005-actualidad	Tacrolimus vo, Esteroides y Basiliximab (<4 años)	54
IV	enero 2008 -actualidad	Tacrolimus y Alemtuzumab (> 4 años y retrasplantes)	17

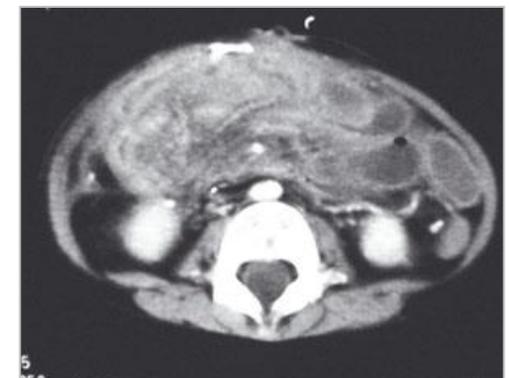
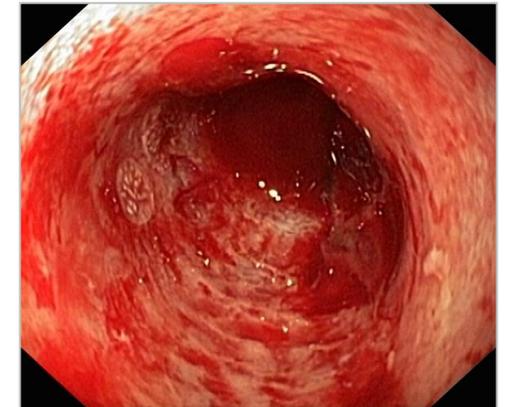
*Buenos resultados con el **Sirolimus** en 30 pacientes como alternativa al **Tacrolimus**



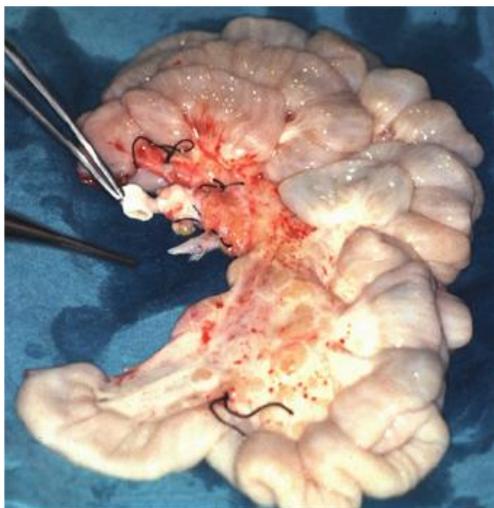
50/81 pacientes viven con un injerto funcionando



Mediana de seguimiento 102 meses; rango 0-17'5a



RESULTADOS

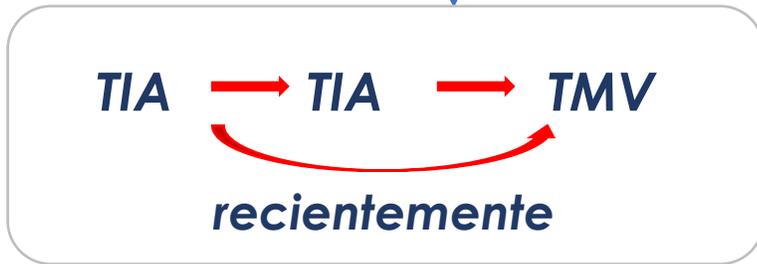
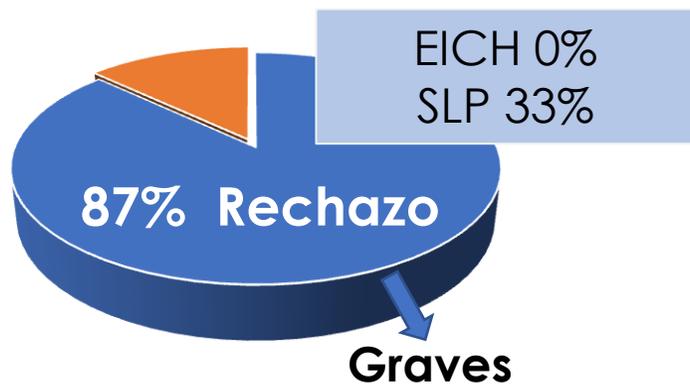
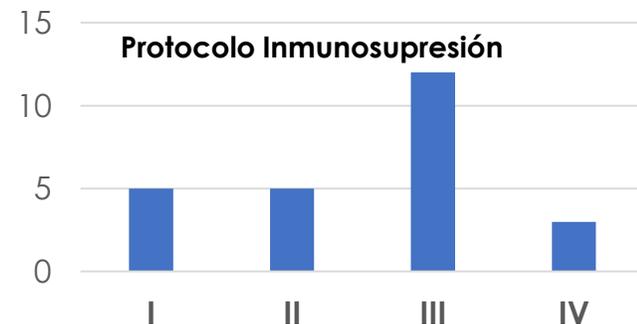


Intestino aislado
n = **26** en **21** pacientes
Edad al trasplante 5 a (9m-19a)

3 mantienen el injerto

3 fallecieron por otras causas

15 retrasplantados

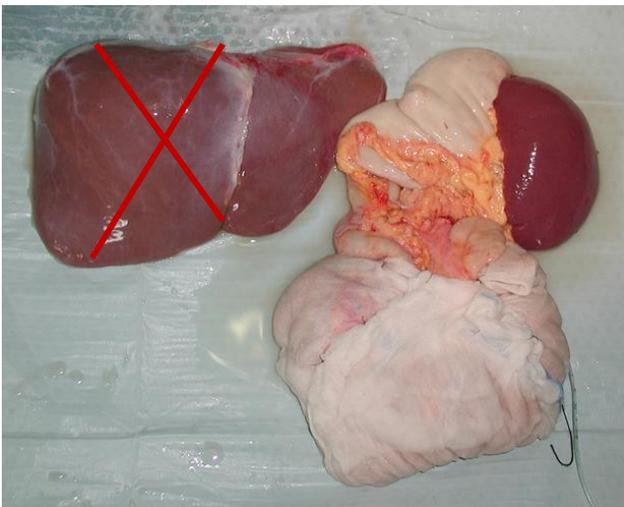


100% buenos resultados iniciales,
A largo plazo: **2 rechazo crónico.**

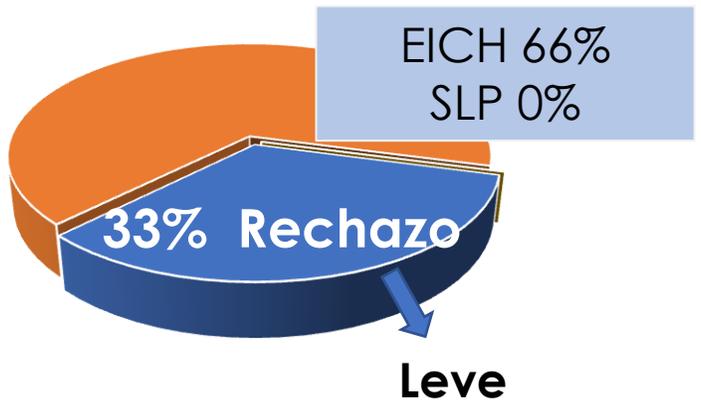
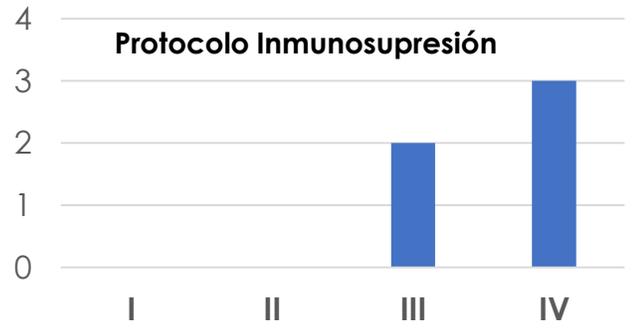
10 injerto con hígado

7 buena evolución
2 no toleraron el retrasplante
1 rechazó y no toleró el 3r TMV

RESULTADOS



Multivisceral modificado
n = 3
Edad al trasplante 6, 16 y 17 años
2 POIIC, 1 tumor desmoide

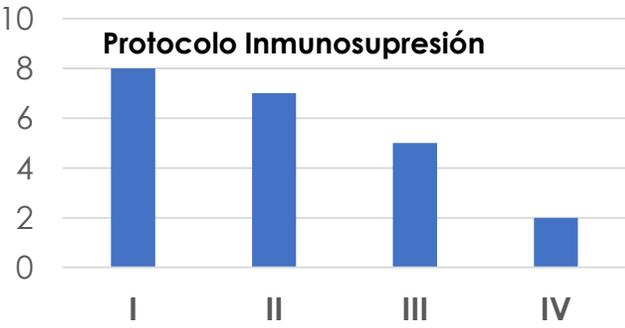


1 rechazo leve
resuelto

RESULTADOS

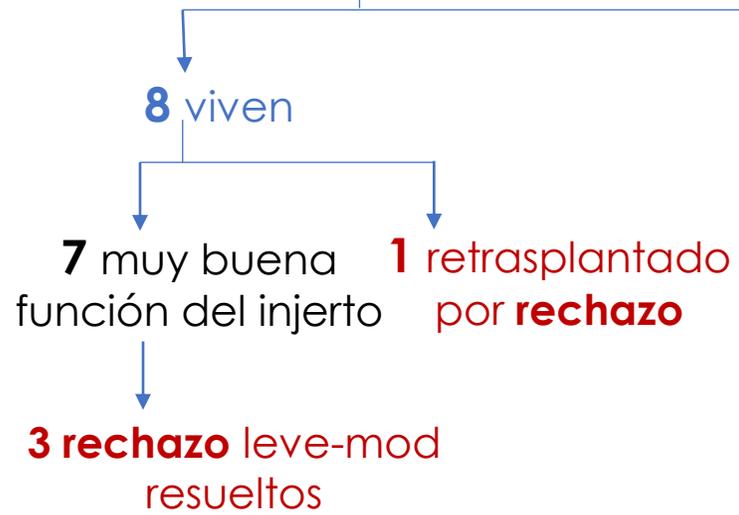


Hepatointestinal
n = **22** en **21** pacientes
Edad al trasplante 2 a (7m-16a)



Los 2 fallecieron

3/5 fallecieron, 2 de ellos por el SLP



13 fallecieron

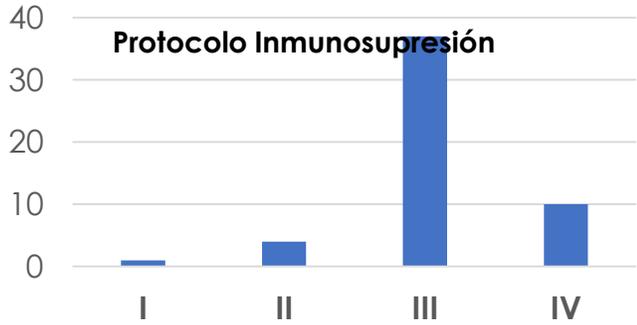
Todos en los primeros 2 años
4 en los primeros 2 meses

1 no toleró retrasplante **por rechazo**

RESULTADOS



Multivisceral
n = **53 en 51 pacientes**
Edad al trasplante 32m (6m-18a)



5/10 fallecieron

EICH 20%
SLP 8%

1/4 fallecieron

21% Rechazo

31 viven
Con buena función del injerto

1 rechazo leve
3 rechazo mod
1 rechazo agudo resueltos

20 fallecieron

10 en los primeros 2 meses
4 en las primeras horas
10 tras los primeros 2 meses

2 rechazos crónicos tras dos TIAs previos
1 rechazo agudo tras un TIA previo
2 no toleraron el retrasplante tras un TMV previo



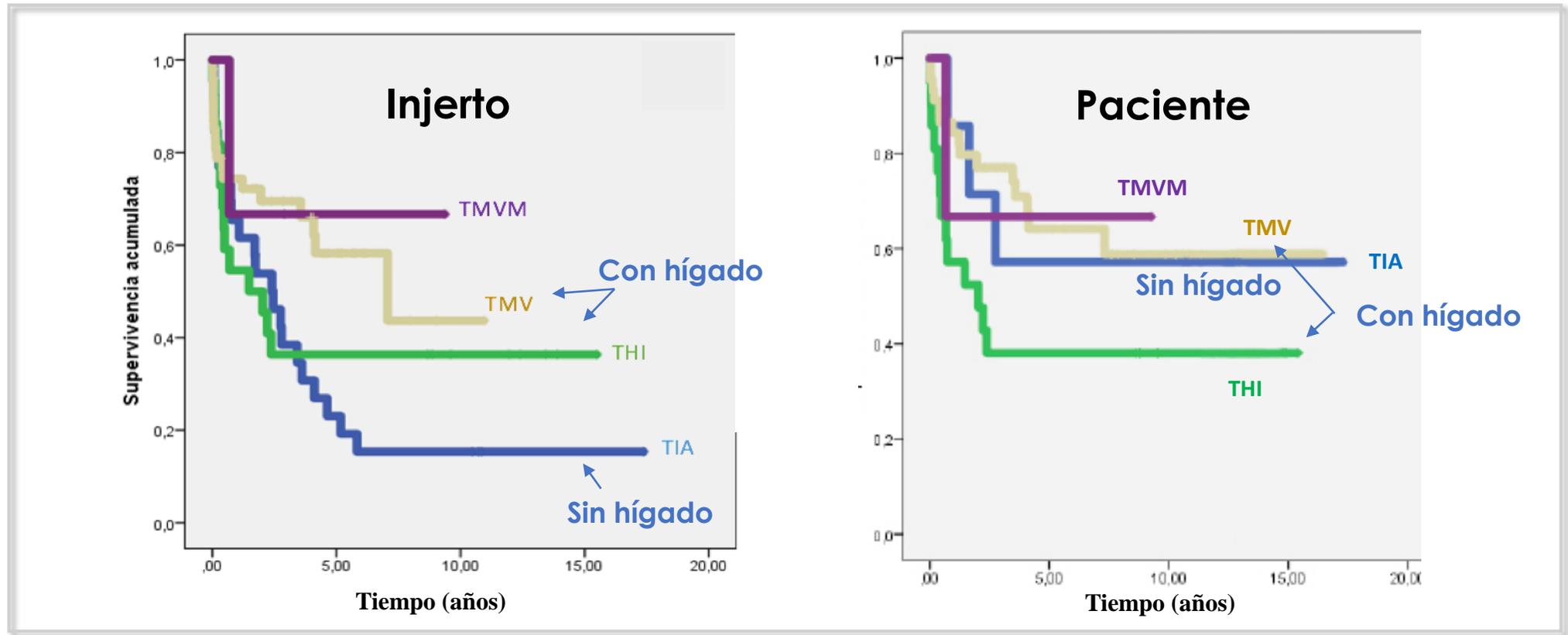
Supervivencia del injerto

	Variable (Frecuencia)	HR Crudo (95% IC)	HR Ajustado (95%IC)
Edad	De 0 a 1 año (13)	Referencia	Referencia
	De 1 a 4 años (45)	0,718 (0,331; 1,56)	0,057(0,01; 0,338)
	De 4 a 10 años (23)	0,999 (0,432; 2,313)	0,160 (0,022; 1,182)
	Más de 10 años (16)	0,657 (0,259; 1,666)	0,063(0,009; 0,446)
Tipo	Intestinal (25)	Referencia	Referencia
	HepatoIntestinal (22)	0,76 (0,388; 1,489)	0,137 (0,022; 0,845)
	Multivisceral (47)	0,454 (0,243; 0,846)	0,130 (0,038; 0,442)
	Multivisceral Modificado (3)	0,335 (0,045; 2,485)	0,078 (0,269; 1,065)
	Sí (Trasplantado) (11)	Referencia	Referencia
Bazo	No (39)	0,838 (0,356; 1,968)	0,389 (0,079; 1,906)
	Sí (nativo) (47)	0,826 (0,355; 1,926)	0,389 (0,011; 1,077)
EST	Bueno (35)	Referencia	Referencia
	Regular (30)	0,748 (0,372; 1,505)	1,374 (0,497; 3,796)
	Malo (32)	1,534 (0,835; 2,816)	2,105 (0,328; 13,497)
IS	Protocolo I (14)	Referencia	Referencia
	Protocolo II (17)	2,007 (0,851; 4,734)	3,526 (1,125; 11,05)
	Protocolo III (51)	0,737 (0,341; 1,591)	2,188 (0,647; 7,396)
	Protocolo IV (15)	0,824 (0,318; 2,14)	5,264 (1,22; 22,707)
SRL	Sí (18)	Referencia	Referencia
	No (68)	5,686 (2,033; 15,899)	126,056(15,986;993,99)
	Mixto (11)	1,111 (0,248; 4,964)	9,693 (0,983; 95,615)
EICH	Sí (14)	Referencia	Referencia
	No (83)	0,829 (0,405; 1,698)	0,507 (0,132; 1,948)

p<0.05



Supervivencia acumulada



RESULTADOS



Tipo	Supervivencia del injerto				Supervivencia del paciente			
	1 año	2 años	5 años	10 años	1 año	2 años	5 años	10 años
TIA	65,4%	53,8%	23,1%	15,4%	85,7%	71,4%	57,1%	*
THI	54'5%	50%	36,4%	*	57'1%	52,4%	38,1%	*
TMV	74,3%	69,5%	58,2%	43,7%	84,3%	77,1%	54,1%	58,8%
TMVM	66'7%	*	*	*	66,7*	*	*	*

**N muy baja para sacar conclusiones realmente relevantes.*



- ✓ Aunque existen muchos factores que influyen en la supervivencia, la inclusión del hígado en el injerto, parece disminuir la incidencia de rechazo, y aumenta la supervivencia del injerto, aunque no la del paciente.
- ✓ Es necesaria más investigación para comprender los mecanismos.
- ✓ La experiencia sugiere indicar el injerto compuesto como elección en aquellos pacientes que necesitan un trasplante por rechazo.



INCLUSIÓN DEL HÍGADO EN EL INJERTO COMO FACTOR PROTECTOR DEL RECHAZO EN EL TRASPLANTE INTESTINAL

A Andrés¹, F Hernández¹, JL Encinas¹, P Triana¹, G Prieto², E Frauca³, M Gámez¹, E Ramos², M López-Santamaría¹.

¹Cirugía Pediátrica. ²Gastroenterología Infantil. ³Hepatología Infantil. Hospital La Paz.

