



¿Cuánta comorbilidad podemos asumir en el receptor?

Dra. Magdalena Salcedo

Unidad de Trasplante hepático

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

ESCENARIO



PRINCIPIOS



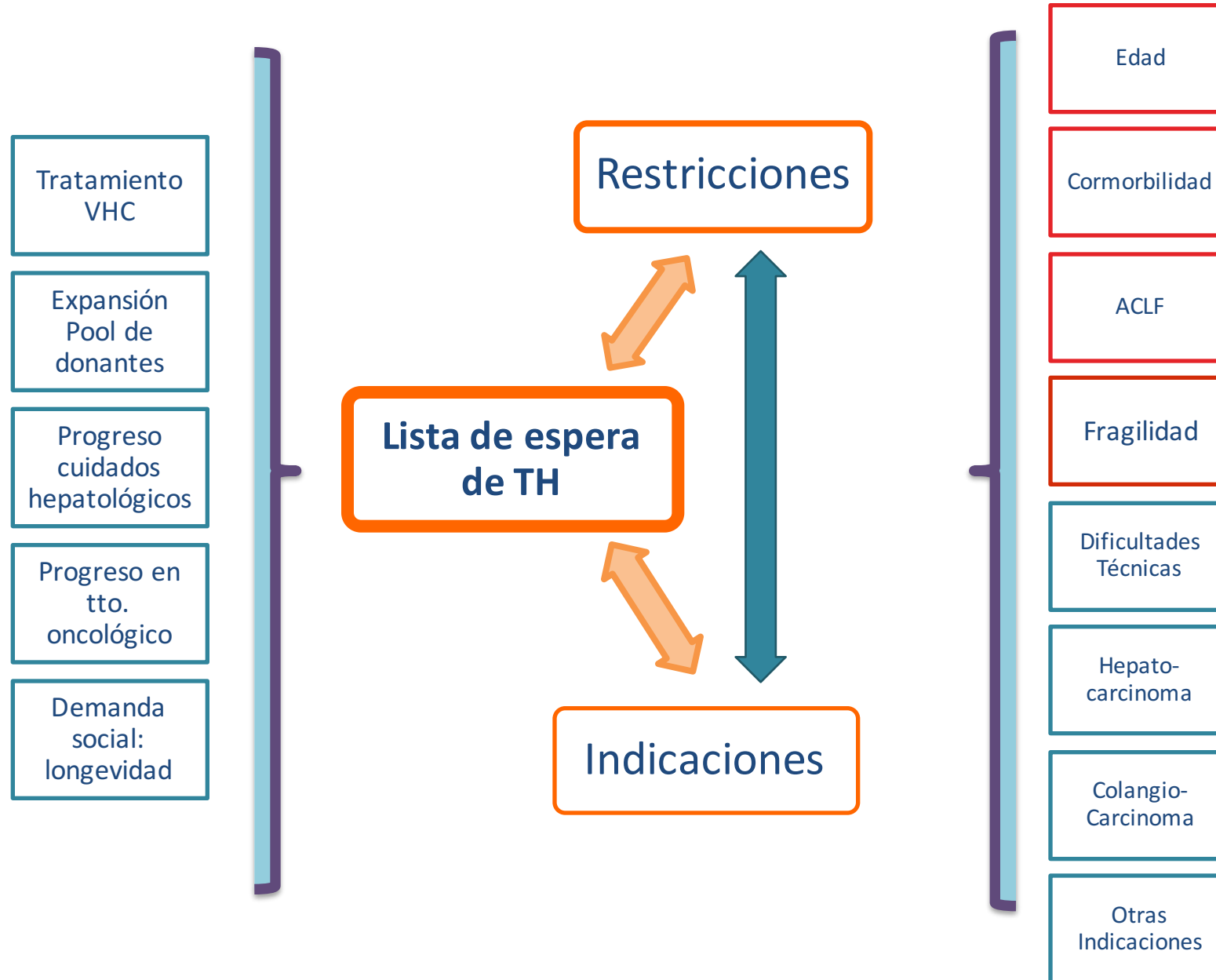
RESULTADOS



Escenario actual en el Trasplante Hepático

27º CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA





1.- Posicionamiento “A priori”: consenso



- Resultados Mínimos de Supervivencia (paciente y órgano (futilidad*))
- “Beneficio de Supervivencia”
- Calidad de Vida
- Uso de recursos proporcional a los resultados esperados

**Muerte > 90 días posth o Supervivencia < 50% a 5 años*

**Wiesner Gastroenterology 2003;*



- Aceptación
- Priorización
- Matching D-R
- Estrategias de cuidados

2.- Herramientas “predictivas”



- Scores pronósticos
- Algoritmos de decisión (“Big Data”)
- Proyecto “HEPA_TIC”

3.- Estrategias de prevención



Capacidad de “modificar el futuro”

- Prehabilitación : fragilidad-sarcopenia
- Manejo de patología coronaria
- Screening oncológico
- Individualización de IS
- Tolerancia operacional

Hemos de identificar y optimizar el beneficio del TH

27º CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA

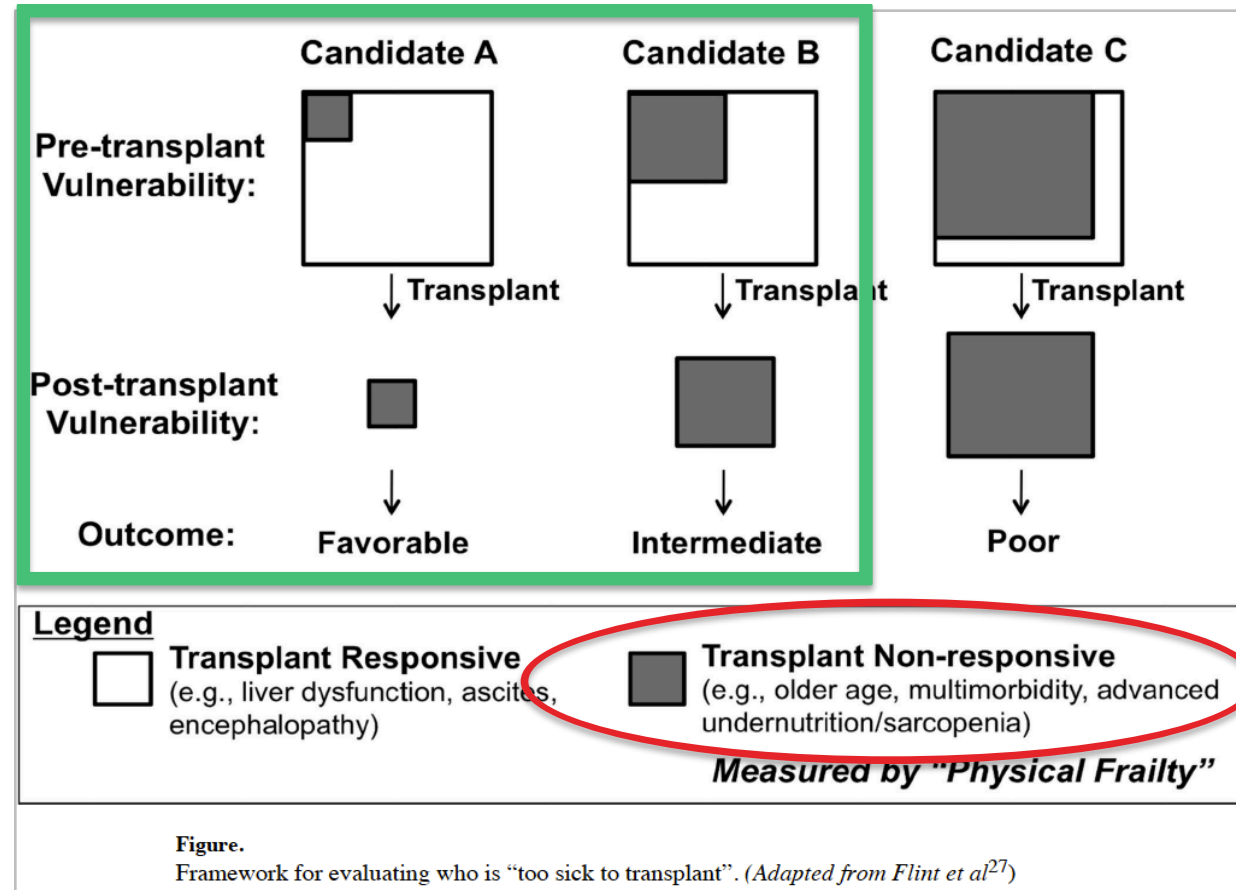


Curr Opin Organ Transplant. 2016 April ; 21(2): 127–132. doi:10.1097/MOT.000000000000286.

Defining the Threshold for Too Sick for Transplant

Jennifer C. Lai, MD, MBA

University of California, San Francisco, Jennifer.lai@ucsf.edu, Tel: (415) 476-2777





Edad

Comorbilidad

ACLF

Fragilidad



Habitantes

46,5 millones

19% son mayores de 65 años

83 años espera vivir una persona que nazca ahora

63 años los vivirá de manera saludable



Nacimientos

410.583



Defunciones

410.611

Causas



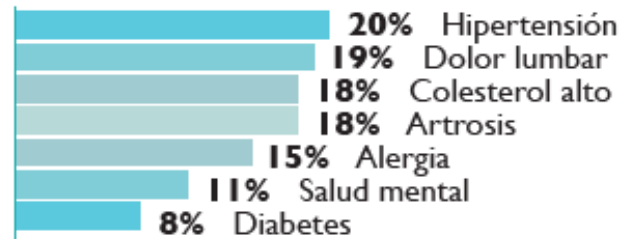
Enfermedad cerebrovascular
Cánceres de mama y colon



Enfermedad isquémica del corazón
Cánceres de pulmón y colon



Principales problemas crónicos de salud



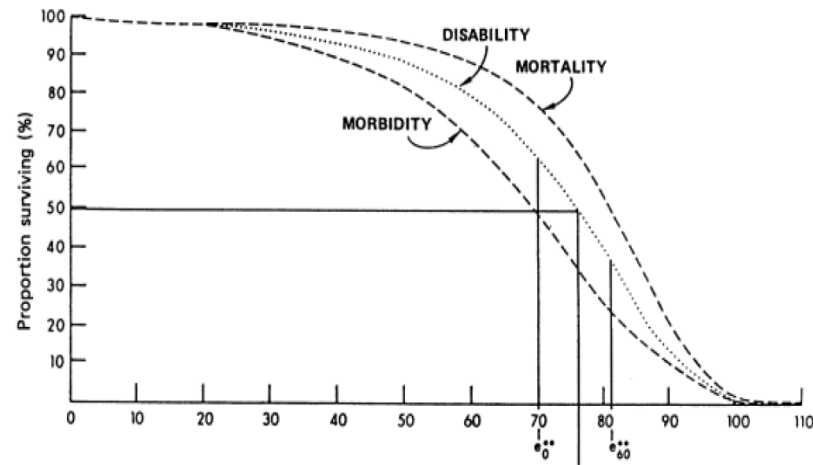
DIMENSIÓN CUALITATIVA DE LA ESPERANZA DE VIDA

EHLEIS Informe de países
Volumen 11 – Septiembre 2017

EUROPEAN HEALTH & LIFE EXPECTANCY
JA:EHLEIS
INFORMATION SYSTEM

BRIDGEHEALTH
Information and Data Generation
of Health Policy and Research

Esperanza de vida saludable en España



Resultados de supervivencia

Edad cronológica y TH

Transplant International

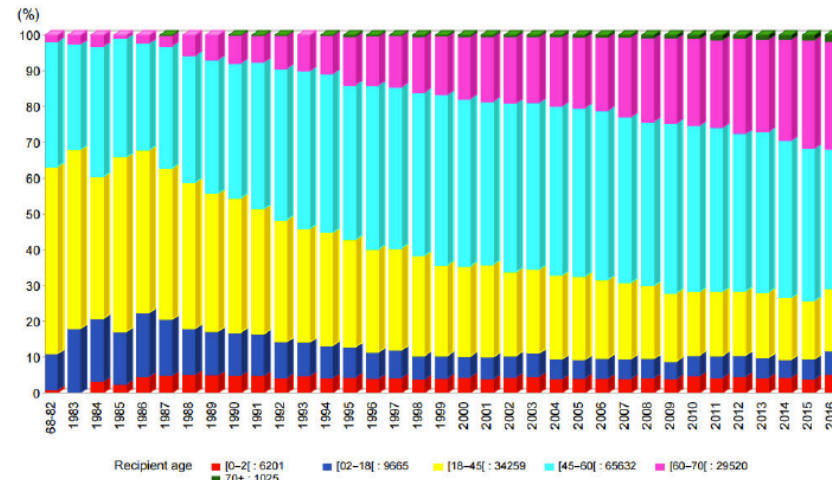
ANNUAL REPORT

2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation



Evolution of recipient age
N = 146 302

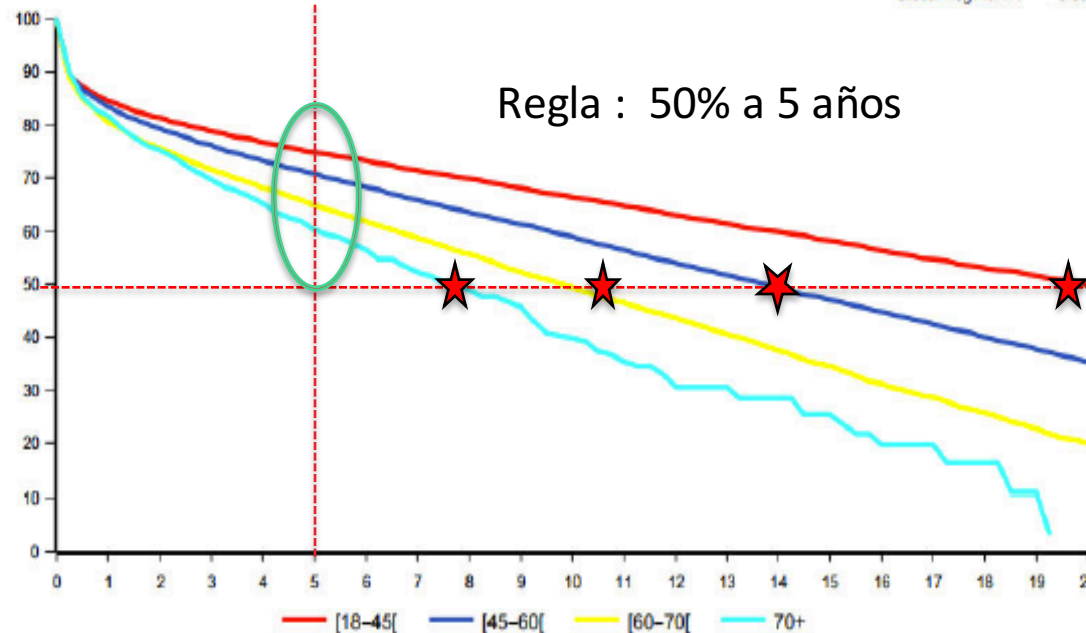
27th CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019
SEVILLA



Patient survival vs. recipient age : adults
N = 114 487 (1988-2016)



Global Log Rank $P = <0.0001$



Details : Log rank P

	proba	
[18-45]	[45-60]	<0.0001
[18-45]	[60-70]	<0.0001
[18-45]	70+	<0.0001
[45-60]	[60-70]	<0.0001
[45-60]	70+	<0.0001
[60-70]	70+	0.008

....más allá de los registros....



Review

JOURNAL OF HEPATOLOGY

Age and liver transplantation

François Durand^{1,2,3,*}, Josh Levitsky⁴, François Cauchy⁵, Hélène Gilgenkrantz^{2,3}, Olivier Soubrane^{5,2},
Claire Francoz^{1,2}

Journal of Hepatology 2019, 70:745

- Indicaciones y restricciones.....previas
- Perfiles de donante y receptor..... Diferentes
- Pacientes muy seleccionados

FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD:

- PERI-TH: Gravedad, fragilidad
- PosTH: patología cardíaca

Sonny A. Clin Transplant 2015;29:197

Table 1. Post-transplant survival according to different recipients age categories.

Author	Year	Region	Age cut-off values (yr)	Patients	Follow-up (yr)	Post-transplant survival
Rudich S & Busuttill R. ^{1,38}	1999	US	≥70	30	6	57%
			<70	30		73%
Collins BH, et al. ⁵	2000	US	≥60	91	5	52%
			<60	387		75%*
Garcia CE, et al. ²⁶	2001	Europe	≥60	174	5	69%
			<60	707		76%
Cross TJ, et al. ²³	2007	Europe	≥65	77	1	82%
			60–64	137		86%
			18–59	202		82%
Bilbao I, et al. ³	2008	Europe	≥65	72	5	52%
			<65	313		75%*
Aloia TA, et al. ²⁸	2010	US	≥70	627	5	58%
			<70	7,325		68%*
Schwartz JJ, et al. ²⁴	2012	US	≥70	480	5	55%
			<70	22,296		73%*
Sonny A, et al. ²⁹	2015	US	≥60	223	5	89%
			<60	515		90%
Su F, et al. ¹⁰	2016	US	≥70	581	5	62%
			65–69	1,738		68%
			60–64	2,663		72%
			50–59	6,801		73%*

* p < 0.05 between groups.

Aging of Liver Transplant Registrants and Recipients: Trends and Impact on Waitlist Outcomes, Post-Transplantation Outcomes, and Transplant-Related Survival Benefit



Feng Su,^{1,*} Lei Yu,^{2,*} Kristin Berry,³ Iris W. Liou,² Charles S. Landis,² Stephen C. Rayhill,⁴ Jorge D. Reyes,⁴ and George N. Ioannou²

Gastroenterology 2016; 150:441

Principio de UTILIDAD:
Los receptores ancianos “vivirán” menos

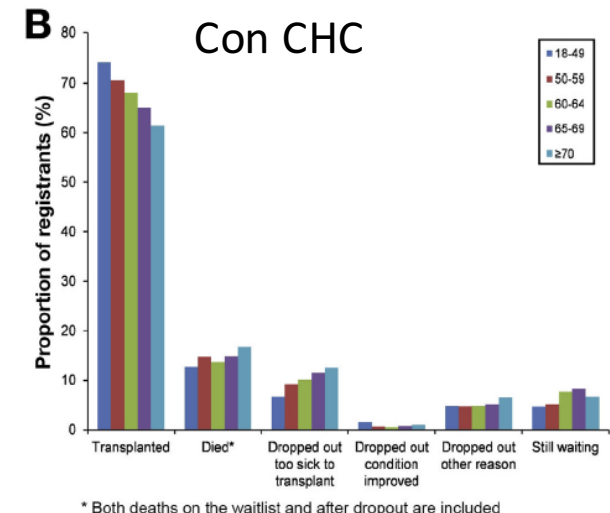
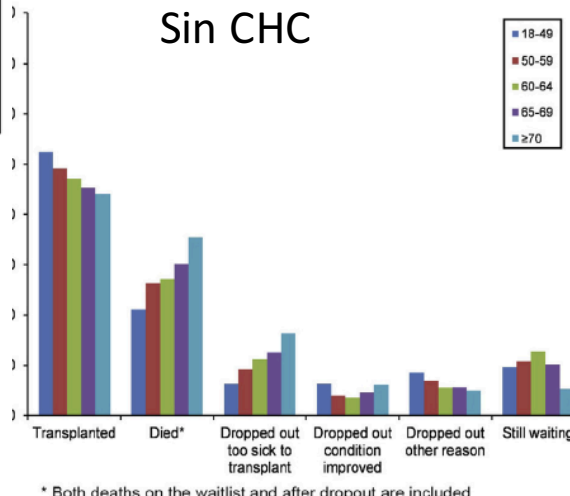
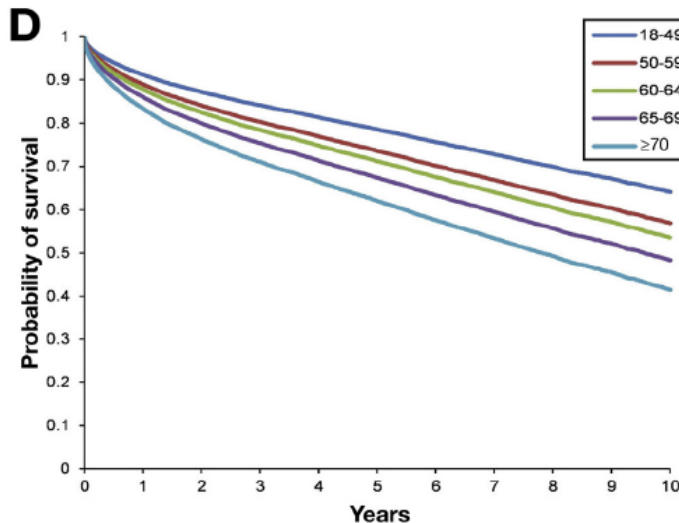
Principio “DE URGENCIA”:
Los receptores ancianos “llegan” menos al TH

Beneficio de supervivencia:

Supervivencia postTH -Supervivencia sin TH (L. de espera)

Table 1. Baseline Characteristics at the Time of Listing for Liver Transplantation According to Age Groups (2002–2014)

Characteristics	Age groups, y					P value
	18–49 (n = 34,448)	50–59 (n = 53,442)	60–64 (n = 20,427)	65–69 (n = 11,428)	≥70 (n = 2861)	



* Both deaths on the waitlist and after dropout are included

* Both deaths on the waitlist and after dropout are included

¿Edad Biológica = Comorbilidad ?



COMORBILIDAD:

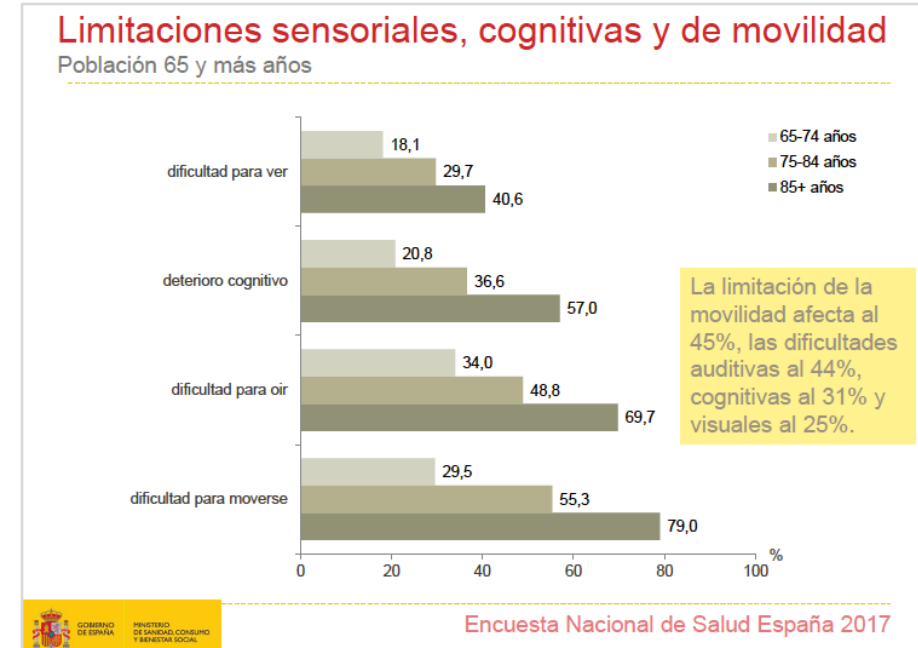
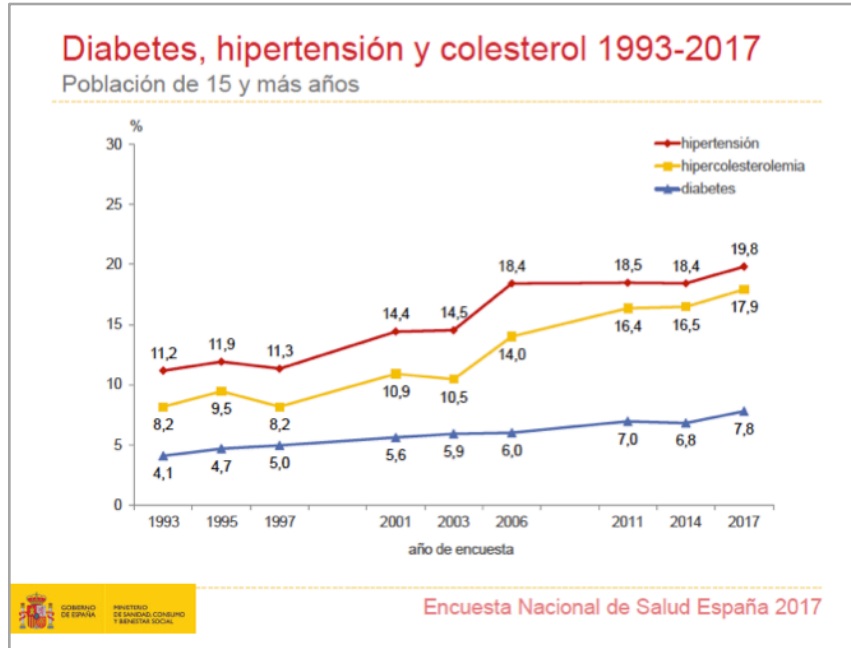
“La presencia de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad primaria”

ó

“el efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales”

Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. J Chron Dis 1970; 23,455

- Resultados
- Costos
- Necesidad de soporte
- Supervivencia





Edad

Comorbilidad

ACLF

Fragilidad

¿Comorbilidad = Edad biológica ?

27º CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA



Comorbilidad PreTH

1.- Origen

INDIVIDUO

- Edad
- Estilo de vida: FRCV-Neoplasias
- Pato-biografía: ECV, patologías previas

HEPATOPATÍA

- Etiología
- Gravedad y Estadío: "AoChronic", Meld, Sarcopenia...

2.- Curso

- Reversible con el TH
- Irreversible y Progresiva con el TH

3-Consecuencias

Morbi-Mortalidad

- En Lista de espera de TH
- Peri-operatoria
- Medio Plazo
- Tardía

27º CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA



Cuantificar la comorbilidad.

Los scores de Comorbilidad: ¿ayudan?

- Predicción de: **complejidad y complicaciones** relacionadas con procedimientos médicos, y el **cálculo de supervivencia** → Facilitan la **toma de decisiones** al establecer el pronóstico “vital” ligado a las condiciones comórbidas.

<http://www.samiuc.es/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci/#>

Charlson ME. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83
Jassal SV.. *Am J Kidney Dis* 2005;46:136



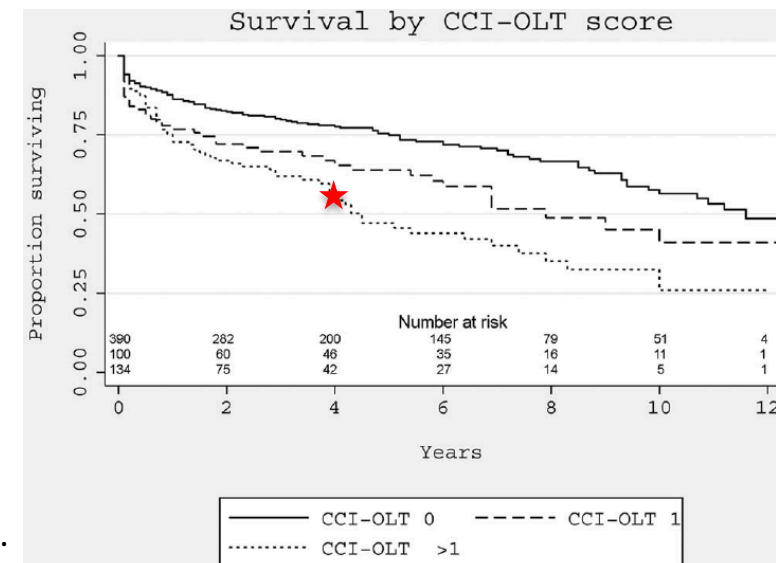
TABLE 4. Risk of Posttransplantation Mortality by CCI-OLT Score

CCI-OLT score	n	HR (95% CI)	P
0	390	1	Reference
1	100	1.61 (1.12–2.31)	0.01
>1	134	2.19 (1.61–2.98)	<0.001

Abbreviation: CI, confidence interval.

CCI-OLT:

- Enfermedad coronaria: 2
- Diabetes: 1
- EPOC 3
- Conectivopatía: 2
- Insuficiencia Renal: 2



Combinada con EDAD y ETIOLOGIA:

CCI-OLT AUROC : 0.63 para predecir supervivencia postTH a 5 años.

Comorbilidad en los trasplantados españoles

27th CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA

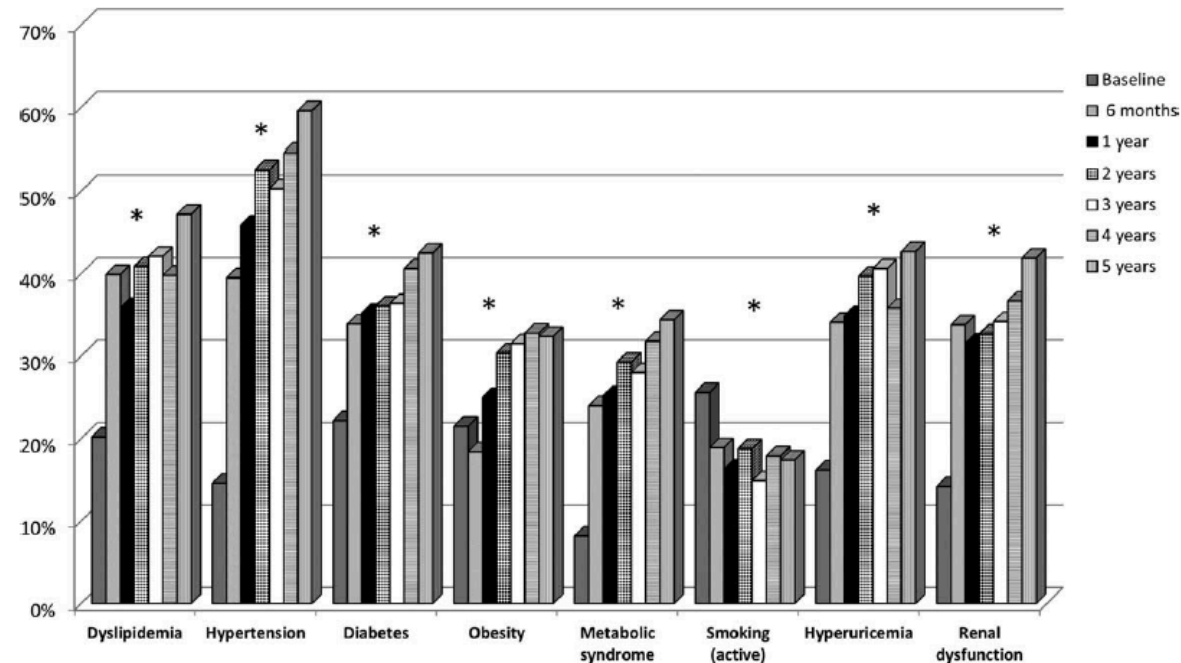


ORIGINAL ARTICLE

D'AVOLA ET AL.

Cardiovascular Morbidity and Mortality After Liver Transplantation: The Protective Role of Mycophenolate Mofetil

N= 1819 pts



* $P < 0.001$. Comparison using Friedman test for paired variables.

Mortalidad general y cardiovascular en los trasplantados españoles

MORTALIDAD A 5 AÑOS

- Eventos CV previos HR 1,54
- Diabetes HR 1,54
- Hiperuricemia 1,36
- Insuficiencia Renal HR1,62

MORTALIDAD DE CAUSA CARDIOVASCULAR

- Diabetes HR 2,54
- Hiperuricemia HR 2,29
- No MMF HR 0,18
- **Eventos CV previos 4,80**
- **OBESIDAD DE NOVO: HR 3,48**

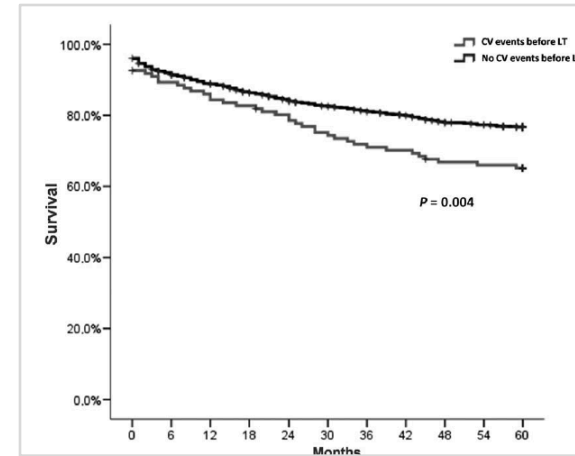


TABLE 2. Risk Factors of 5-year Mortality After LT in 1819 patients

Variable	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	P Values	HR	95% CI	P Values
Age, years	1.02	1.01-1.03	<0.001	1.00	0.99-1.01	0.37
Hemoglobin baseline, g/dL	0.96	0.92-1.00	0.12	0.96	0.96-1.01	0.21
Creatinine, mg/dL*	0.95	1.08-1.33	<0.001	—	—	—
Bilirubin, mg/dL	0.98	0.98-1.01	0.35	—	—	—
Albumin, g/dL	0.98	0.81-1.12	0.58	—	—	—
Previous CV events	1.58	1.15-2.17	0.005	1.54	1.10-2.17	0.01
BMI, kg/m ²	0.98	0.95-1.00	0.07	0.97	0.95-1.00	0.09
HCC	1.36	1.15-1.67	0.003	1.40	1.10-1.78	0.005
HCV	1.74	1.44-2.11	<0.001	1.84	1.47-2.31	<0.001
Alcohol (prior LT)	0.79	0.66-0.96	0.01	0.90	0.70-1.15	0.43
Diabetes	1.53	1.24-1.88	<0.001	1.54	1.22-1.95	<0.001
Hyperuricemia	1.43	1.14-1.81	0.002	1.36	1.04-1.79	0.02
Renal dysfunction	1.73	1.37-2.19	<0.001	1.62	1.22-2.14	0.001
Cyclosporine therapy (reference: tacrolimus)	1.43	1.19-1.74	<0.001	1.31	1.06-1.62	0.01
Donor age, years	1.01	1.00-1.01	0.004	1.00	1.00-1.01	0.01
Donor sex, female	1.23	1.01-1.49	0.04	1.19	0.96-1.48	0.10
Cold ischemia time, minutes	1.00	0.99-1.00	0.57	—	—	—

*For the multivariate analysis creatinine was included as a binary variable “renal dysfunction.”

Mortalidad cardiovascular en los trasplantados españoles

MORTALIDAD DE CAUSA CARDIOVASCULAR

- Diabetes HR 2,54
- Hiperuricemia HR 2,29
- No MMF HR 0,18
- **Eventos CV previos 4,80**
- **OBESIDAD DE NOVO: HR 3,48**

TABLE 5. Risk Factors of CV Mortality After LT in 1819 Patients

Variable	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	P Values	HR	95% CI	P Values
Early CV mortality						
Age	1.02	0.98-1.05	0.26	—	—	—
Male sex	0.71	0.35-1.47	0.37	—	—	—
Previous CV events	1.40	0.42-4.65	0.59	—	—	—
Renal dysfunction	1.96	0.87-4.40	0.10	—	—	—
HCV infection	1.97	0.98-3.93	0.05	—	—	—
Diabetes	2.63	1.31-5.30	0.006	2.54	1.25-5.17	0.009
Hyperuricemia	1.96	0.90-4.27	0.08	2.29	1.03-5.09	0.04
Smoking (former or active)	0.52	0.25-1.08	0.08	—	—	—
Dyslipidemia	0.39	0.11-1.28	0.12	—	—	—
Cyclosporine therapy (reference: tacrolimus)	0.56	0.25-1.25	0.16	—	—	—
Steroid therapy	0.24	0.11-0.49	<0.001	0.18	0.08-0.39	<0.001
MMF-free therapy	1.72	0.76-3.84	0.19	2.71	1.16-6.33	0.02
Late CV mortality						
Age	1.06	1.01-1.11	0.02	—	—	—
Male sex	1.66	0.62-4.45	0.31	—	—	—
Renal dysfunction	1.93	0.76-4.88	0.16	—	—	—
Previous CV events	4.56	1.78-11.65	0.001	4.80	1.49-15.3	0.008
Smoking	1.89	0.83-4.31	0.12	—	—	—
MMF-free therapy	2.89	0.98-8.47	0.05	—	—	—
Cyclosporine therapy (reference: tacrolimus)	1.94	0.88-4.28	0.10	—	—	—
New-onset obesity*	3.27	1.03-10.34	0.004	3.48	1.09-11.13	0.03

*1 year after LT.



Edad

Comorbilidad

ACLF

Fragilidad

Comorbilidad dependiente de la hepatopatía: ACLF, fragilidad y sarcopenia

27º CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA



World Gastroenterology Organization:

... "a syndrome in patients with chronic liver disease with or without previously diagnosed cirrhosis, characterized by acute hepatic decompensation resulting in liver failure (jaundice and prolongation of the international normalized ratio) and one or more extrahepatic organ failures, associated with increased mortality up to three months".

- Hígado
- Riñón
- Cerebral
- Coagulación
- Circulación
- Respiratorio

ACLF:

- Pacientes con alto riesgo de muerte en corto plazo..... URGENCIA
- Pacientes con alto riesgo de morbi-mortalidad posTH.....UTILIDAD....futilidad.



CONCEPTOS:
"VENTANA TERAPÉUTICA"
"FUTILIDAD"



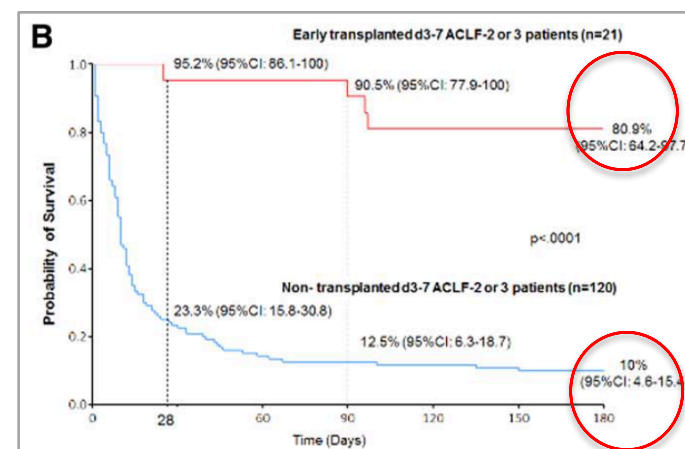
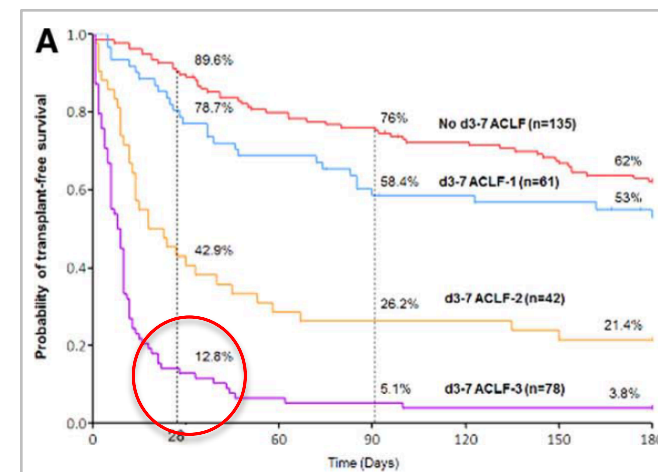
Clinical Course of Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome and Effects on Prognosis

- Mejoría (49%)
- Empeoramiento (20%)
- Estabilidad-fluctuación (31%)

Grado ACLF día 3-7:
Buen predictor de mortalidad



Identifica pacientes con alto riesgo de muerte en corto plazo: ACLF-3 (día 3-7)



ACLF-3: ¿Trasplante?

27^º CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA



Research Article

EASL | JOURNAL OF
HEPATOLOGY

Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3

Journal of Hepatology 2017 67 : 708

	ESTUDIO 1	ESTUDIO 2
OBJETIVO	¿El TH mejora la supervivencia de los pacientes con ACLF grado 3 ?	¿El TH en ACLF 3 tiene peor resultado que el TH en pacientes menos graves?
CONTROLES	1 o 2 cirróticos con FMO en UCI, no TH (n= 119) Cohorte de Villejuif	4 sin ACLF (n= 292) 1 o 2 ACLF 1 (n= 119) 1 o 2 ACLF 2 (n= 145)
EMPAREJAMIENTO	Edad, sexo, MELD al ingreso y SOFA al ingreso en UCI	Edad y sexo

3 Centros: Ingreso UCI → TH: 11 vs. 10 vs. 7.5 (p = 0.7).

NINGÚN PACIENTE SE TRASPLANTÓ con:

- Hemorragia gastrointestinal activa
- Sepsis en las últimas 24h
- Inestabilidad hemodinámica con dosis de noradrenalina > 3 mcg/h
- Distrés respiratorio grave

TH en ACLF-3...y....¿qué resultados tuvieron?

27th CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

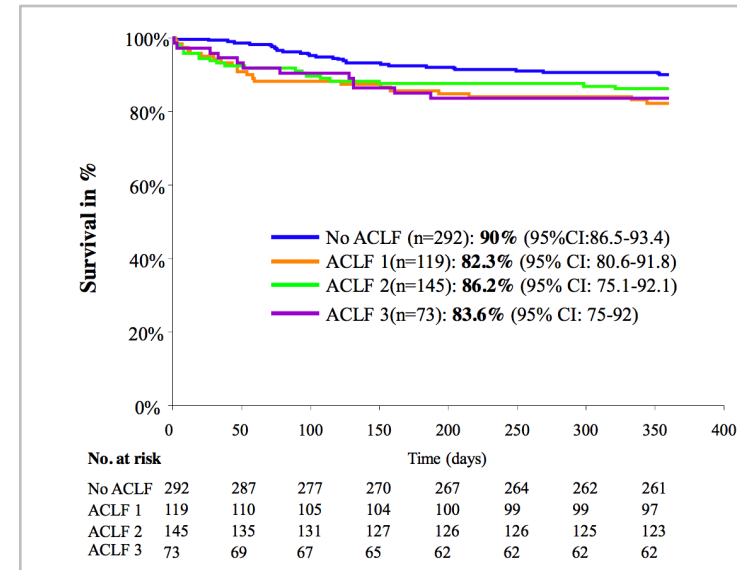
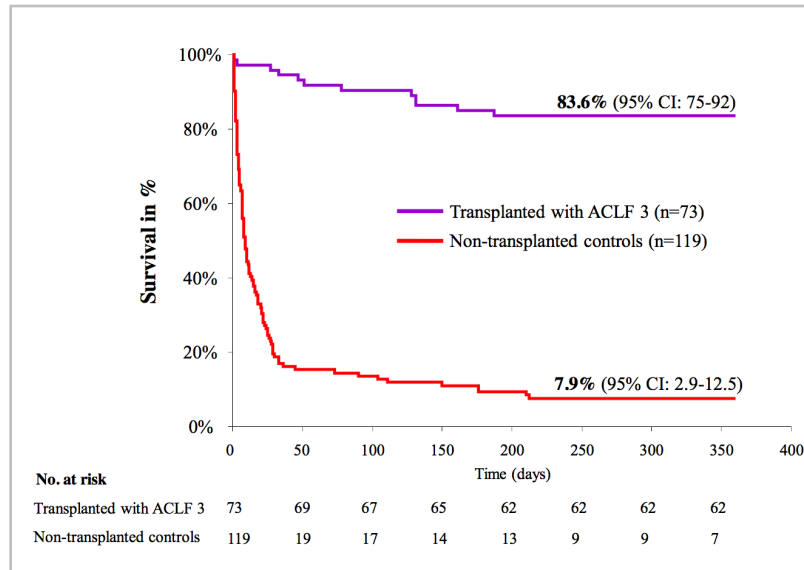
SEVILLA



El TH modifica claramente la supervivencia en pacientes con ACLF 3

¿El TH mejora la supervivencia de los pacientes con ACLF grado 3 ?

¿El TH en ACLF 3 tiene peor resultado que el TH en pacientes menos graves?



3 Centros: Ingreso UCI → TH: 11 vs. 10 vs. 7.5 (p = 0.7).

Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation



27th CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA



Vinay Sundaram,^{1,*} Rajiv Jalan,^{2,*} Tiffany Wu,³ Michael L. Volk,⁴ Sumeet K. Asrani,⁵
Andrew S. Klein,⁶ and Robert J. Wong⁷

Gastroenterology 2019;156:1381

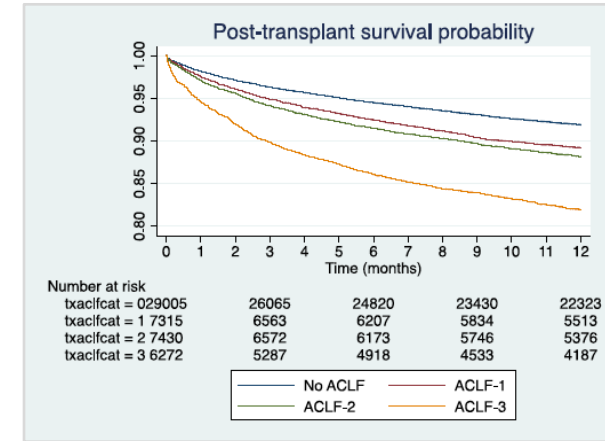
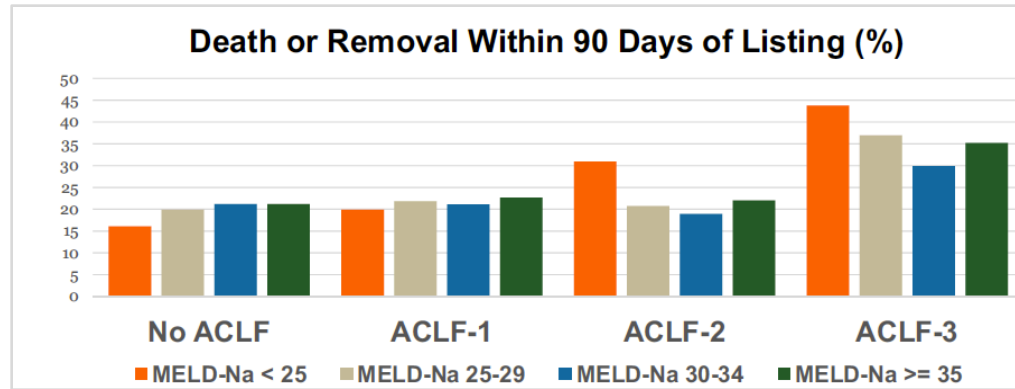


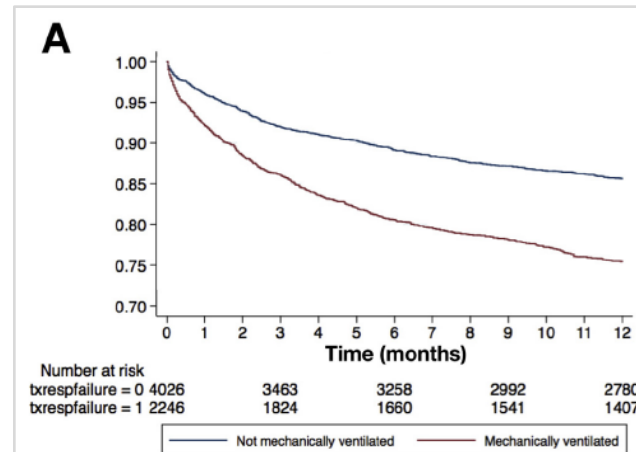
Table 4. Univariable and Multivariable Cox Proportional Hazards Regression Evaluating Risk Factors for 1-Year Posttransplant Mortality Among Patients With ACLF-3

	Univariable analysis HR (95% CI)	Multivariable analysis ^a HR (95% CI)
Functional status ≥80%	0.65 (0.47–0.89)	0.76 (0.56–1.06)
Futility score >8 points	1.57 (1.42–1.74)	1.12 (0.97–1.30)
Donor risk index ≥1.7	1.25 (1.12–1.40)	1.22 (1.09–1.35)
Transplant within 30 days of listing	0.87 (0.79–0.96)	0.89 (0.81–0.98)
Mechanical ventilation	1.56 (1.42–1.72)	1.49 (1.22–1.84)
Circulatory failure	1.37 (1.24–1.51)	0.90 (0.78–1.05)
4 or more organ failures	1.28 (1.16–1.41)	1.04 (0.92–1.19)

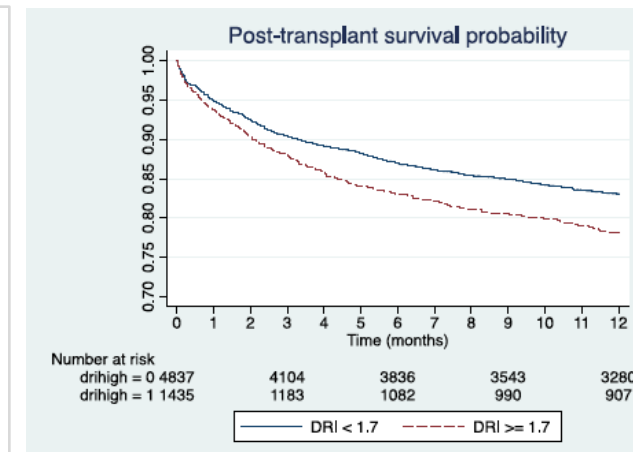
^aAdjusted for age and MELD-Na score.

!Trasplante a < 30 días!!

Soporte ventilatorio



DRI



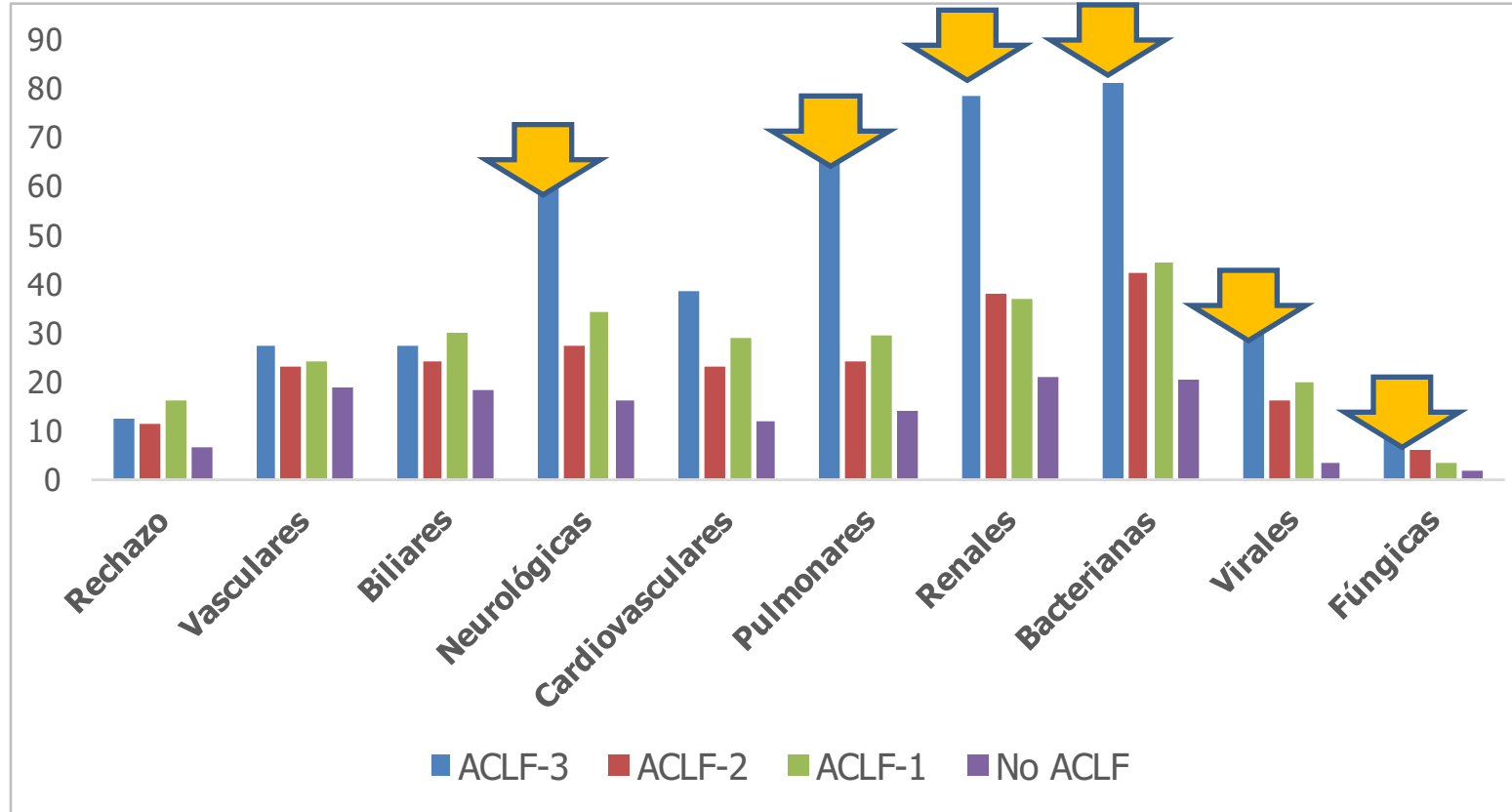
ACLF-3:....atención con el posTrasplante

27º CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA



- La incidencia de complicaciones, la estancia hospitalaria, y el coste son elevados
- ACLF tiene una estrecha “Ventana Terapéutica”





Edad

Comorbilidad

ACLF

Fragilidad

Comorbilidad dependiente de la hepatopatía: ACLF, sarcopenia, fragilidad.

Physical frailty after liver transplantation

Jennifer C. Lai¹, Dorry L. Segev², Charles E. McCulloch³, Kenneth E. Covinsky⁴, Jennifer L. Dodge⁵, and Sandy Feng⁵

Am J Transplant. 2018 August

ORIGINAL ARTICLE

WILEY **Clinical TRANSPLANTATION**
The Journal of Clinical Transplantation Research

Functional status predicts postoperative mortality after liver transplantation

DOI:10.1111/ctr12808



FRAGILIDAD: cuantifica **la reserva biológica** de un sujeto

SARCOPENIA: pérdida de masa musculo-esquelética

DISREGULACIÓN DE SISTEMAS FISIOLÓGICOS:

- Alteración de la respuesta inmune
- Cambios neuroendocrinos
- Daño cognitivo

Fragilidad:

- Muerte en lista de espera
- Muerte posTH

Circ Heart Fail 2012;5:286

Liver Transplantation 2012; 18:1209

J Am Coll Surg. 2010; 211:271

Conclusiones:

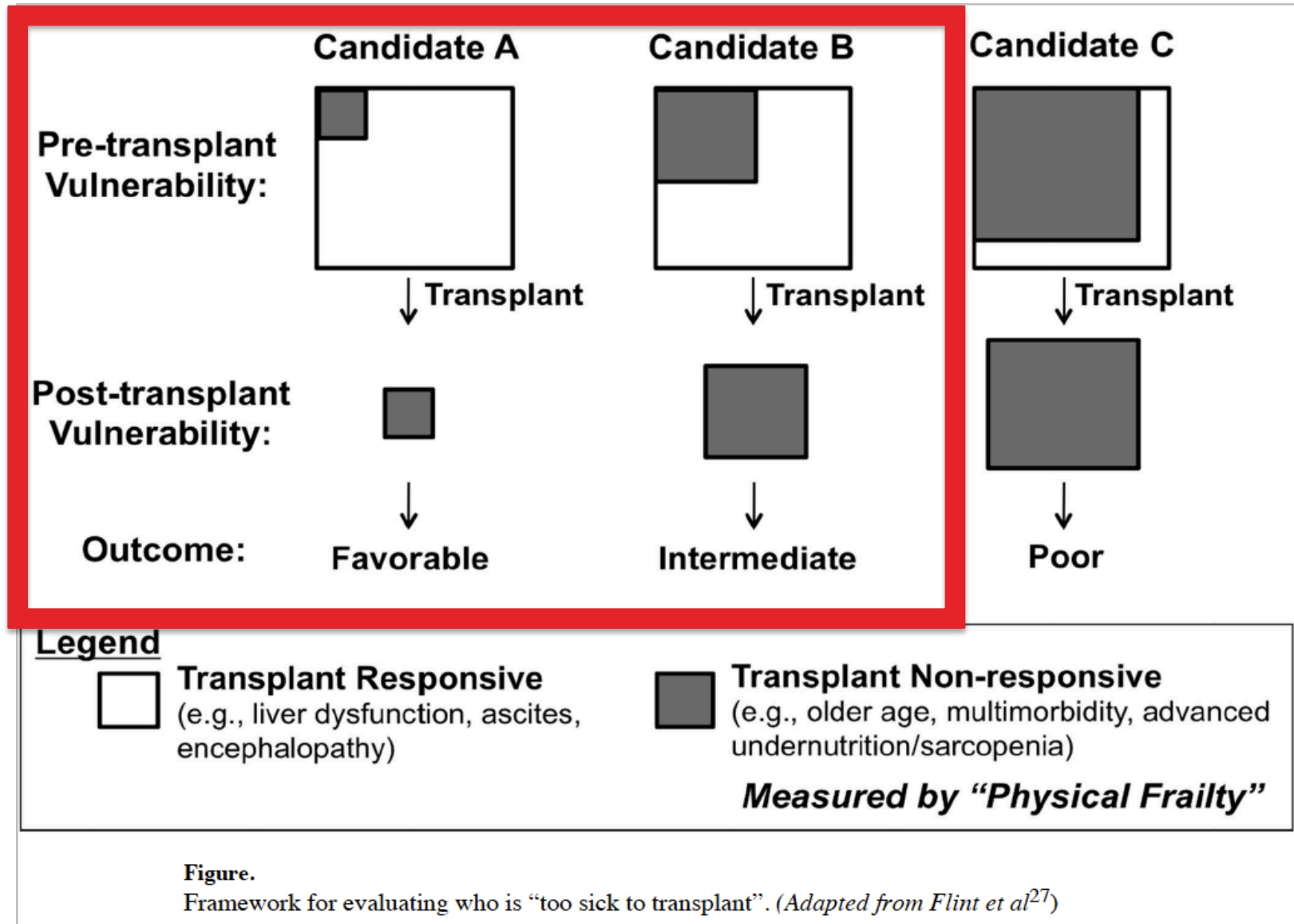
27º CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA



- La comorbilidad preTH asumible depende del objetivo que se quiera alcanzar
- La comorbilidad cardiovascular, la diabetes y la Insuficiencia renal condicionan la mortalidad en TODAS LAS FASES POSTH
- Esta comorbilidad acota “la edad biológica” del paciente, que es la que debería ponderarse
- La comorbilidad, si no contraindica el TH, DEBE SER ABORDADA INTENSIVA Y PRECOZMENTE.
- La comorbilidad dependiente de la hepatopatía (ACLF, sarcopenia) requiere un abordaje específico y agresivo

Precisamos el desarrollo de herramientas que ayuden a la toma de decisiones:
Evaluación de riesgo – Resultados a nivel individual



Causas de mortalidad: población general y trasplantados hepáticos

27º CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA

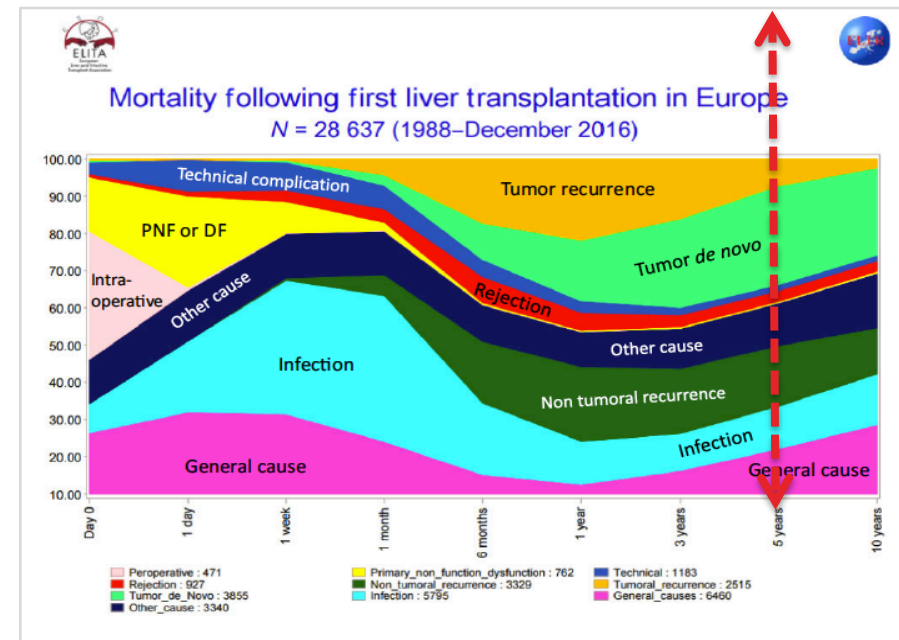
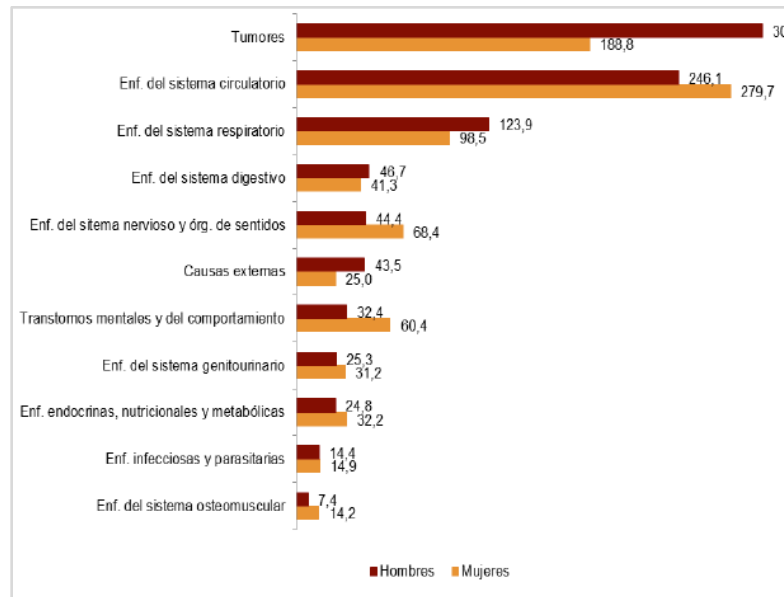


Instituto
Nacional de
Estadística

Notas de prensa

19 de diciembre de 2018

Defunciones según causa de muerte por capítulos de la CIE-10 y sexo. Año 2017
Tasas brutas por 100.000 habitantes



- Indicaciones y restricciones.....previas
- Perfiles de donante y receptor..... Diferentes
- Hay factores desconocidos al incluir a un paciente en lista

ACLF: fallos de órgano (CLIF-C)

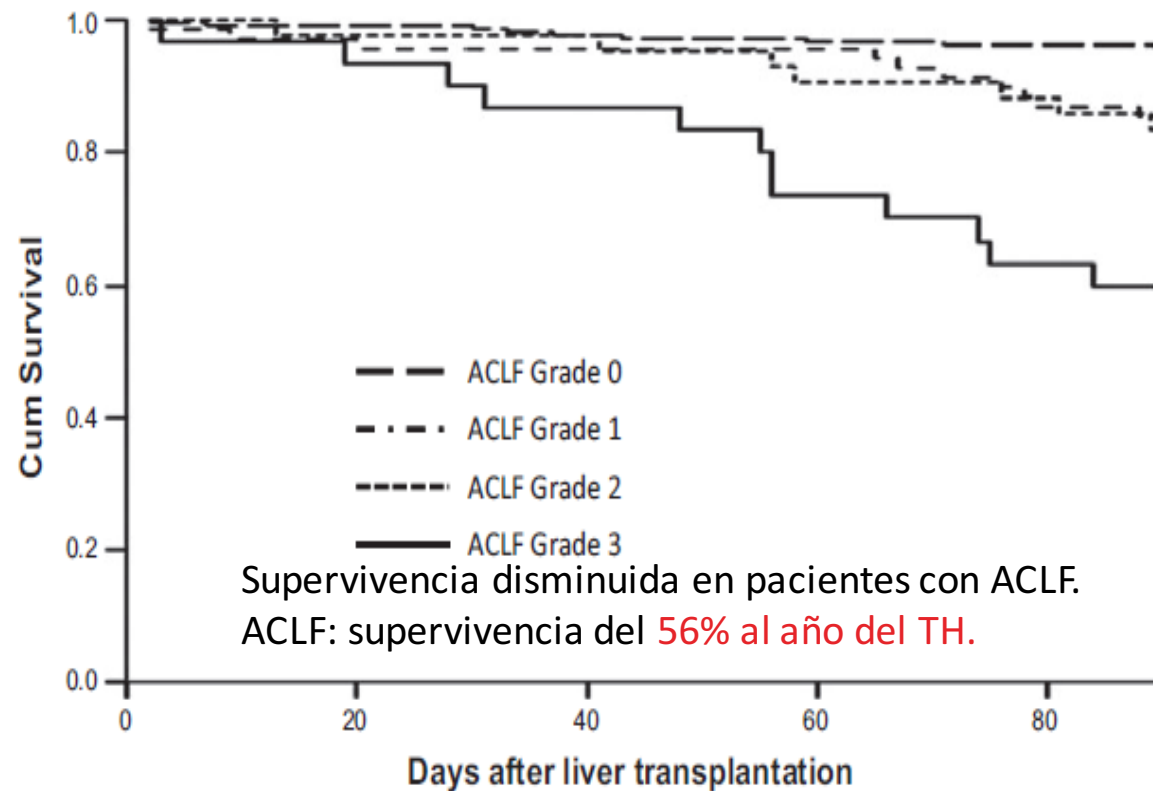
Organ/system	0	1	2	3	4
Liver (Bilirubin, mg/dL)	<1.2	≥1.2 - ≤1.9	≥2 - ≤5.9	≥6 - <12	≥12
Kidney (Creatinine, mg/dL)	<1.2	≥1.2 - ≤ 1.9	≥2 - <3.5	≥3.5 - <5	≥5
			or use of renal-replacement therapy		
Cerebral (HE grade)	No HE	1	2	3	4
Coagulation (INR)	<1.1	≥1.1 – <1.25	≥1.25 - <1.5	≥1.5 – <2.5	≥2.5 or Platelets ≤20x10 ⁹ /L
Circulation (MAP mm Hg)	≥70	<70	Dopamine ≤5 or Dobutamine or Terlipressin	Dopamine >5 or E ≤ 0.1 or NE ≤ 0.1	Dopamine >15 or E > 0.1 or NE > 0.1
Lungs PaO ₂ /FiO ₂ : or SpO ₂ /FiO ₂	>400	>300 - ≤400	>200 - ≤300	>100 - ≤200	≤100
	>512	>357 - ≤512	>214 - ≤357	>89 - ≤214	≤89

ACLF: resultados de trasplante hepático



Table 3 Outcomes of Liver Transplantation for ACLF.

Study	n	Survival	Comments
Liu et al. (2003) ²²	32	88% at	Hepatitis B patients
Wang et al			
Chan et al			Outcomes similar
Bahirwani			
Ling et al			DLT and LDLT
Duan et al			
Xing et al			Final outcome of patients with ESRD after LT comparable
Finkenste			
Gustot et al			
Levesque			1-yr mortality at 1 yr in
Artru et al			with complications and longer
Moon et al			Without ACLF, survival 81.0%, respectively
Yadav et al			



Some studies have not reported 1-year survival, ESRD assessed before liver transplantation, ESRD during acute liver transplantation; eGFR: estimated glomerular filtration rate; LT: liver transplantation.