

SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
TRASPLANTE
HEPÁTICO



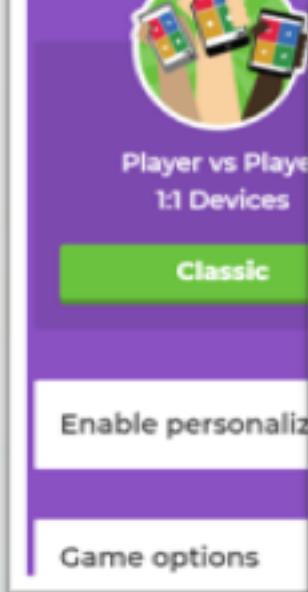
27º CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA



Everolimus y su efecto cardioprotector en pacientes trasplantados

Simposio Novartis en SETH





¿Tienen algún interés en trasplante hepático controlar el riesgo vascular?

- a) Mucho porque afecta a la supervivencia del paciente
- b) Si, pero no a costa de poner en riesgo la seguridad del injerto
- c) Lo tengo en cuenta pero mi prioridad es la función hepática
- d) Estoy dispuesto a arriesgar en la inmunosupresión por mejorar el riesgo vascular a largo plazo
- e) Creo que secundario



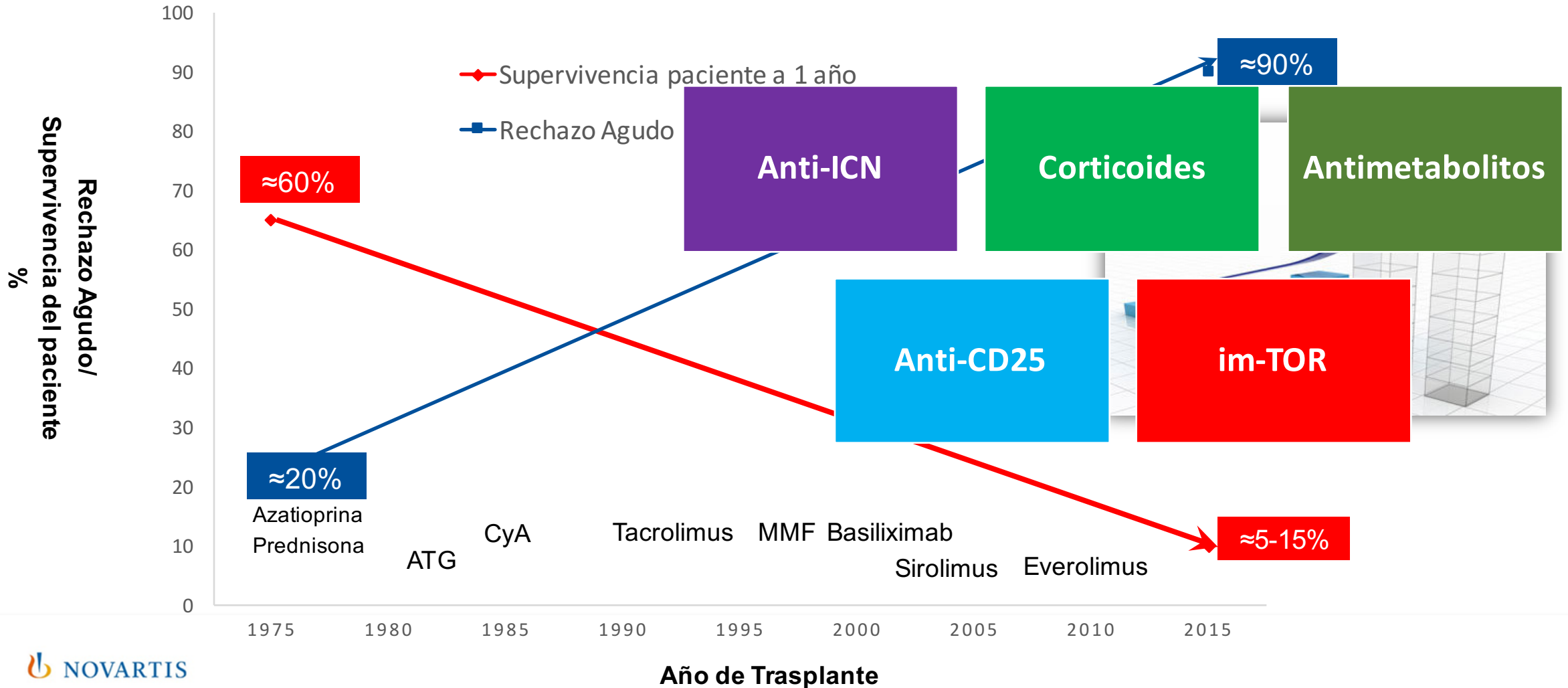
 **Considera importante para controlar el riesgo vascular postrasplante :**

- a) **El control de la diabetes, la TA, el peso y el ejercicio**
- b) **Prevenir la disfunción renal**
- c) **La adaptación de la inmunosupresión**
- d) **La a y la b son correctas**
- e) **La a, la b y la c son correctas**

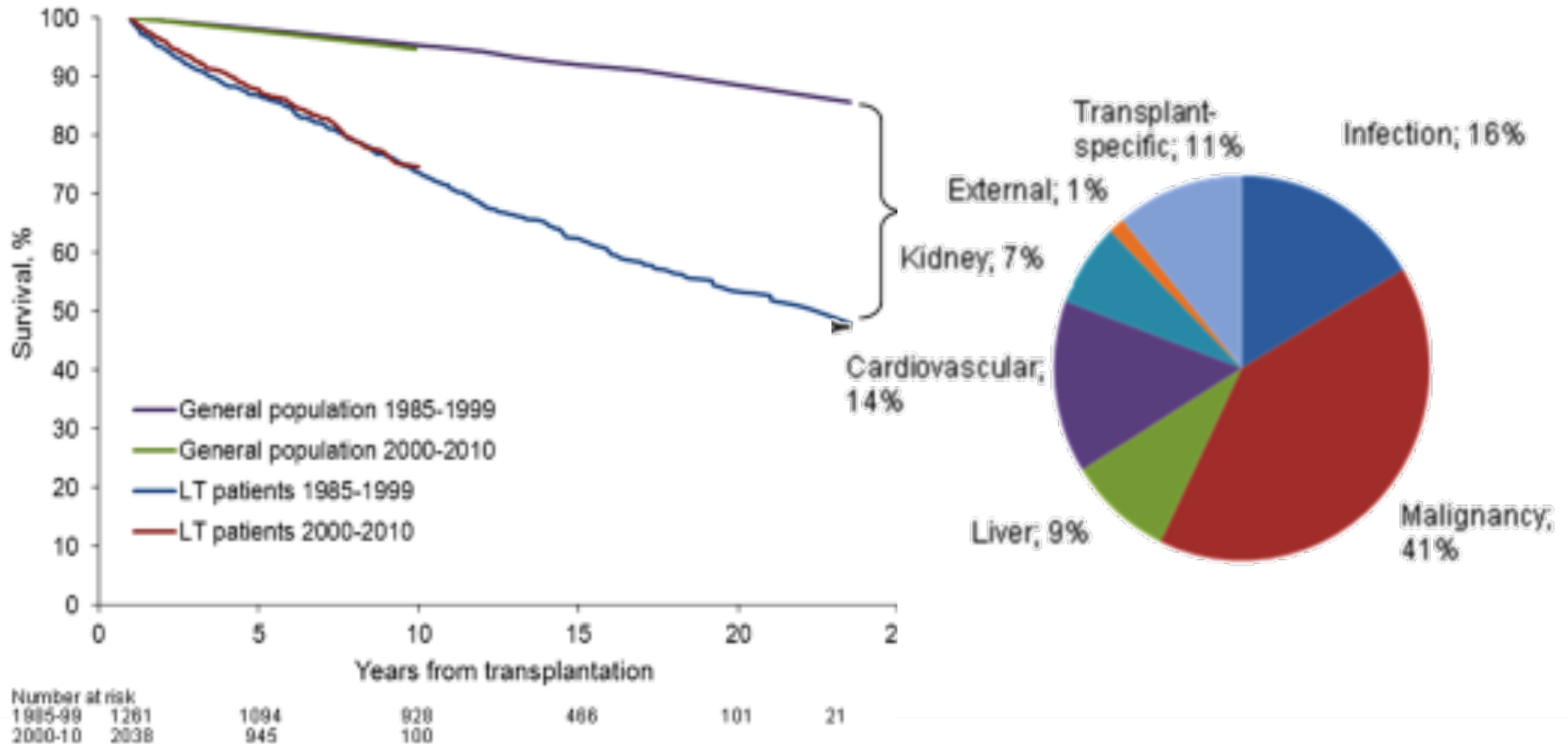


Beneficios de la inmunosupresión

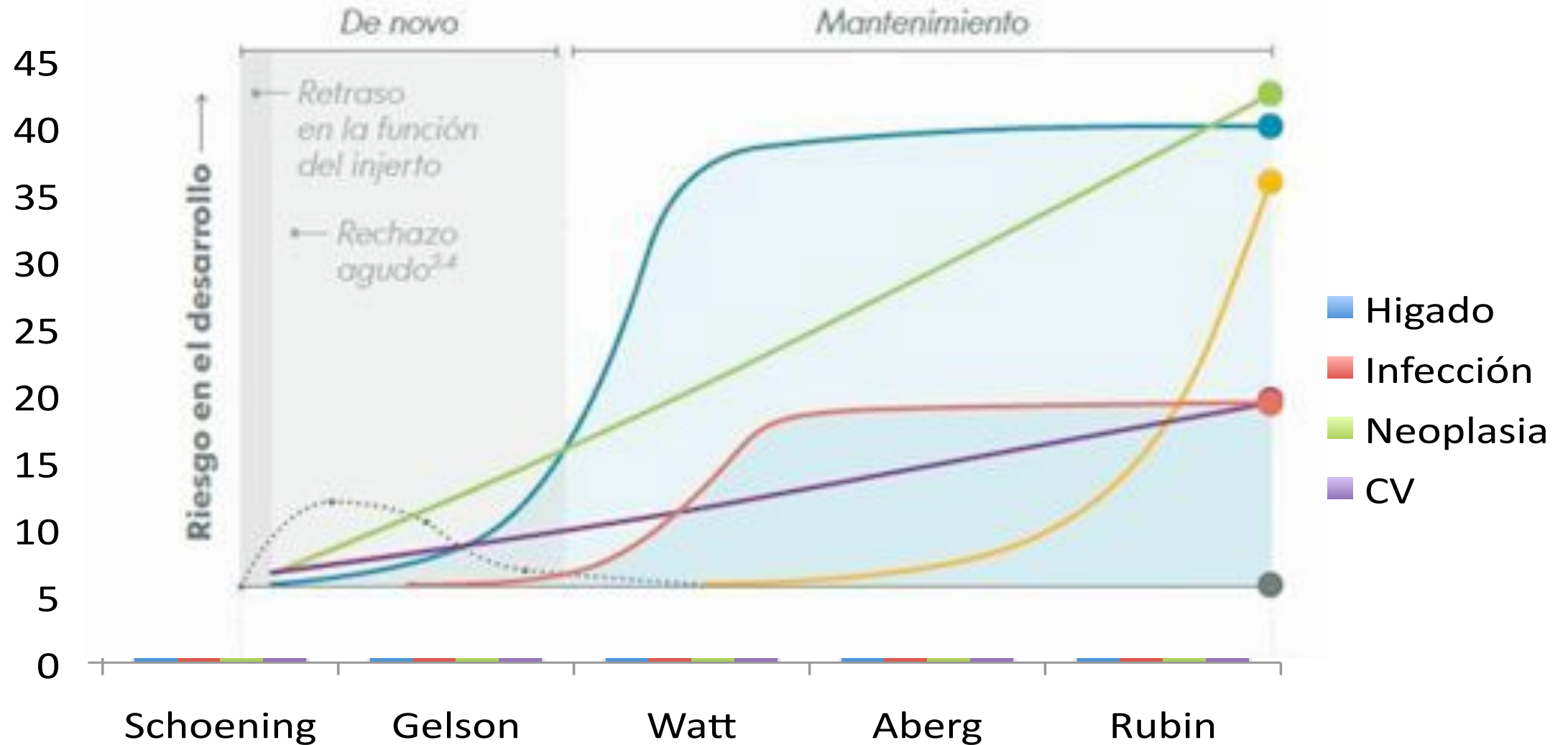
La supervivencia del injerto/paciente ha aumentado gracias al control del rechazo agudo



Diferencias en supervivencia a largo plazo entre receptores TOH y la población general



Mortalidad a largo plazo en TH



Schoening, AJT 2013. | Gelson, Transplantation 2011. | Watt, AJT 2011. | Aberg, Hepatology 2014. | Rubin, Transplant Int 2013.

Riesgo vascular y Síndrome Metabólico posTOH



PRE-TOH

TOH

POST-TOH

Factores de riesgo de Síndrome Metabólico 1 año postTOH

	No MS (<i>n</i> = 119)	MS (<i>n</i> = 29)	<i>P</i>
Age (y)	53.9 ± 10.4	54.5 ± 7.9	NS
Obesity pre-OLT	20 (16.8%)	11 (37.9%)	.012
Dislipemia pre-OLT	4 (3.4%)	4 (13.8%)	.048
Smoking status	43 (36.1%)	10 (34.5%)	NS
Familiar diabetes	31 (26.1%)	14 (48.3%)	.020
Diabetes pre-OLT	20 (16.8%)	13 (44.8%)	.001
Alcohol etiology	45 (37.8%)	21 (72.4%)	.001
HCV etiology	39 (32.8%)	6 (20.7%)	NS
Allograft rejection	4 (3.4%)	1 (3.4%)	NS

Factores de riesgo de Síndrome Metabólico 5 años postTOH

Risk Factor	OR (95% Confidence Interval)	<i>P</i>
Pretransplantation diabetes	4.63 (1.87–11.43)	.001
Pretransplantation obesity	3.09 (0.97–9.78)	.056
1-y post-transplantation obesity	3.95 (1.41–11.03)	.009
1-y post-transplantation diabetes	3.01 (1.24–7.27)	.015
1-y post-transplantation dislipidemia	2.32 (0.96–5.63)	.063
1-y post-transplantation hypertension	1.85 (0.76–4.49)	.176

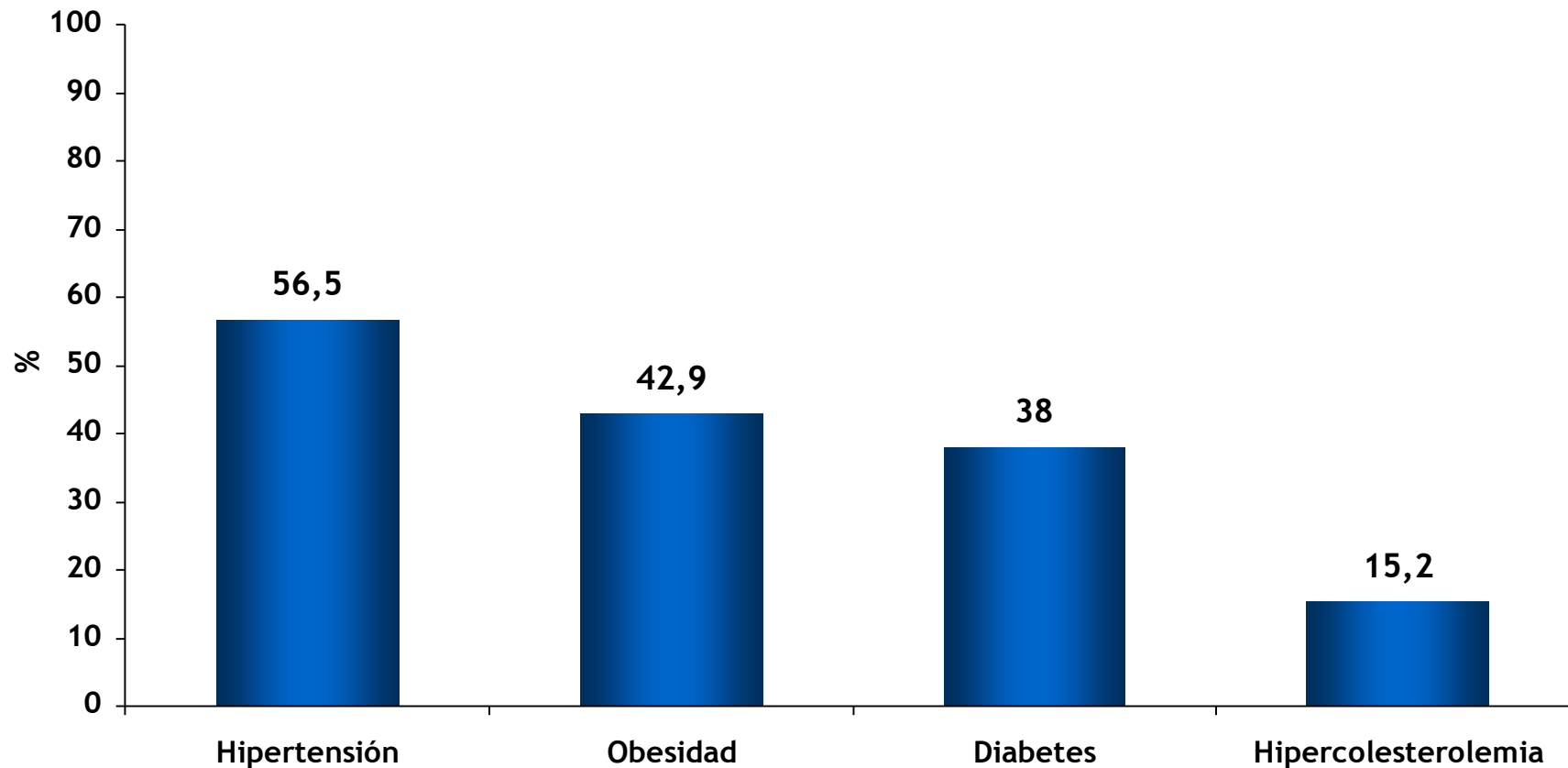
¿Y en Trasplante hepático que factores se han visto asociados al riesgo Cardiovascular??



Factores predictivos de eventos cardiovasculares tras el trasplante hepático

Factors	CV event (N = 187)	No CV event (N = 741)	Univariate analysis P value	Multivariate analysis	
				P value	HR (95% CI)
Main effect					
Male sex, n (%)	135 (72.2)	450 (60.8)	0.001	0.08	1.38 (0.96-1.97)
Age, median (IQR)	50 (13)	50 (15)	0.292	Ns	
Aetiology of liver disease					
Viral	67 (35.8)	239 (32.3)	0.010	Ns	
Alcohol	56 (29.9)	150 (20.3)	<0.001		
NASH/cryptogenic	12 (6.4)	47 (6.4)	0.090		
CV diseases pre-LT	9 (4.8)	16 (2.2)	0.002	0.001	3.33 (1.62-6.84)
Use of steroids at (1 y), n (%)	15 (8)	80 (10.8)	0.465	Ns	
Creatinine levels at (1 y $\mu\text{mol/L}$), median (IQR)	112 (32)	99 (28)	<0.001	<0.001	1.01 (1.005-1.013)
Era LT, n (%) ^a					
LT < 2001	95 (50.8)	191 (25.8)	0.11	Ns	
LT \geq 2001	92 (49.2)	549 (74.2)			
Time-dependent covariates					
Post-LT dyslipidaemia, n (%)	107 (57.2)	266 (35.9)	<0.001	0.003	1.14 (1.05-1.24)
Post-LT diabetes mellitus, n (%)	86 (46)	195 (26.4)	<0.001	0.009	1.12 (1.03-1.22)
Post-LT hypertension, n (%)	123 (65.8)	337 (45.5)	<0.001	0.01	1.14 (1.03-1.27)
Post-LT obesity, n (%)	69 (36.9)	200 (27)	0.001	Ns	

Factores de riesgo vascular de novo postrasplante

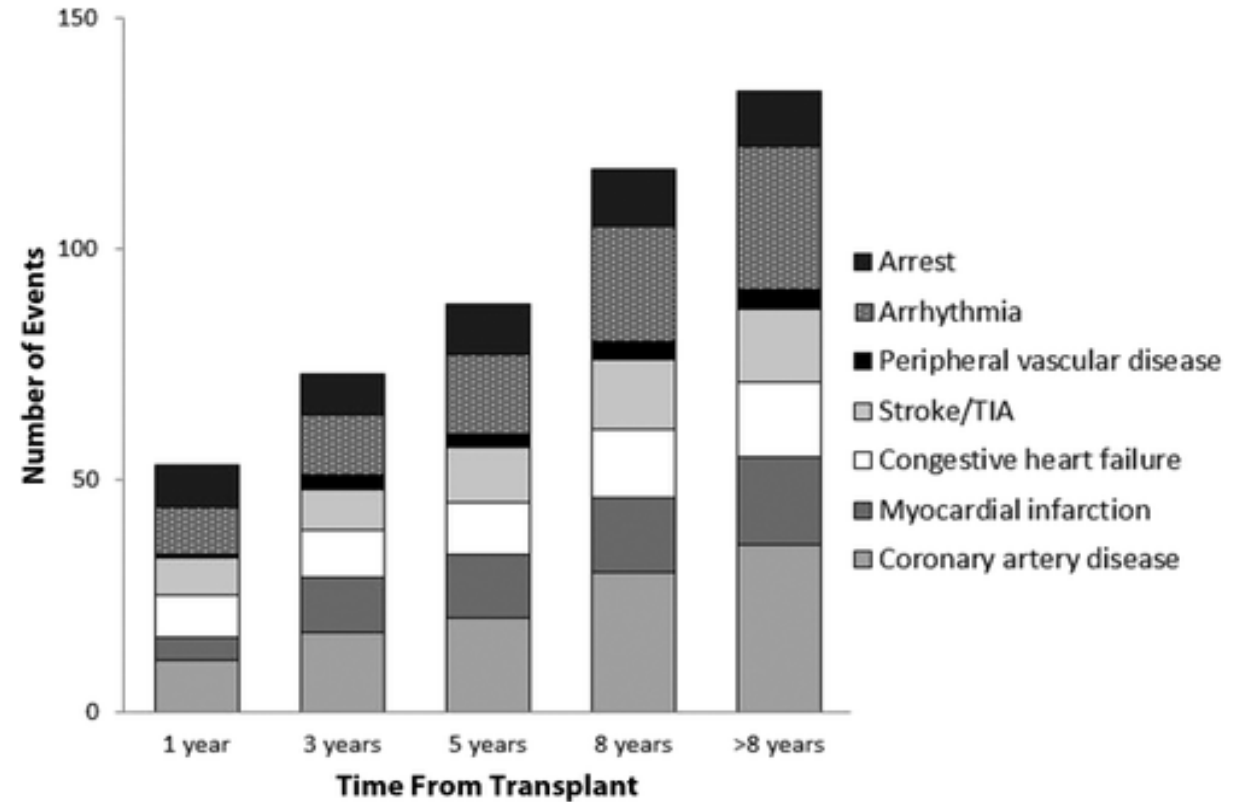
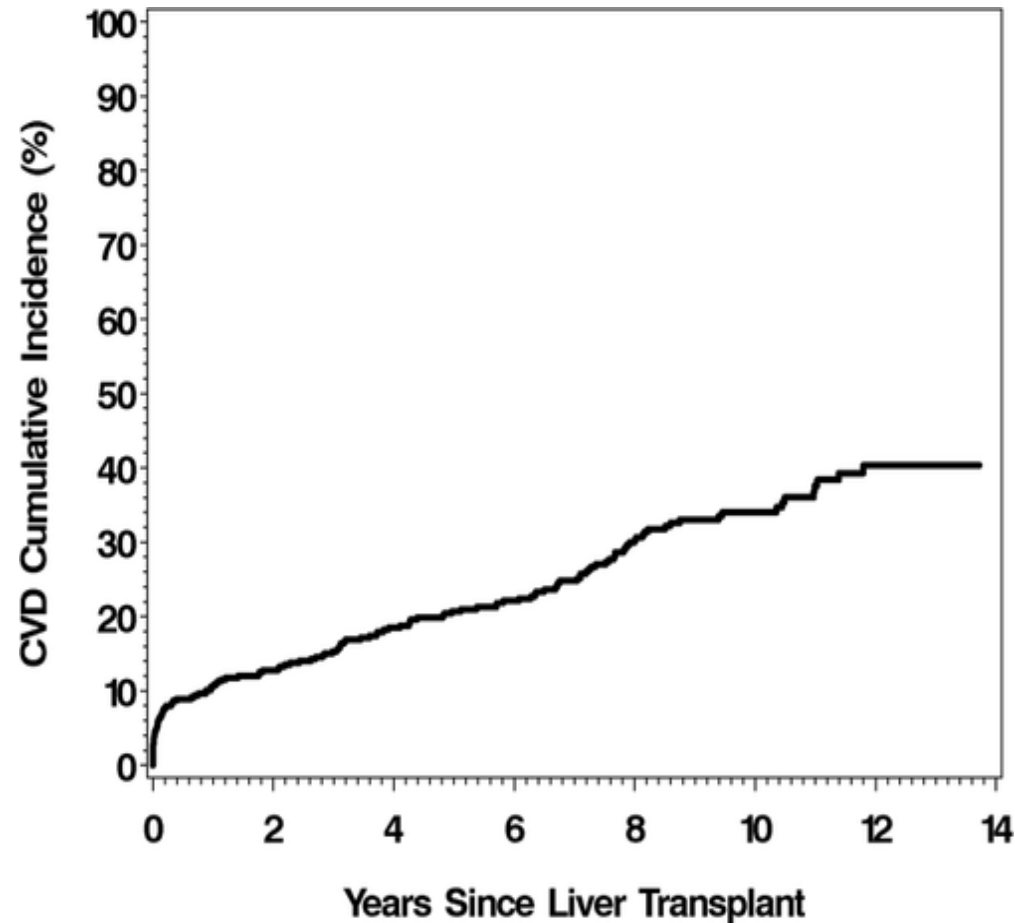


Factores de riesgo cardiovascular *de novo* en receptores de un injerto hepático con inmunosupresión basada en inhibidores de la calcineurina

Factores predictivos de eventos cardiovasculares tras el trasplante hepático en receptores sin factores de riesgo preexistentes ni componentes del SM

Factors	CV event (n = 85)	No CV event (n = 347)	Univariate analysis P value	Multivariate analysis	
				P value	HR (95% CI)
Main effects					
Male sex, n (%)	61 (71.8)	197 (56.8)	0.02	0.08	1.64 (0.95-2.85)
HCV aetiology, n (%)	27 (31.8)	80 (23.1)	0.017	Ns	
Use of steroids at 1-yr after LT, n (%)	2 (2.4)	32 (9.2)	0.307	Ns	
BMI at (1 y) after LT, median (IQR)	25 (4.9)	23.9 (5)	0.004	Ns	
Creatinine levels at (1 y μ mol/L), median (IQR)	115 (30)	97 (27)	<0.001	<0.001	1.02 (1.01-1.03)
Time-varying covariates					
Post-LT dyslipidaemia				0.15	1.09 (0.9-1.22)
Post-LT diabetes mellitus, n (%)	24 (28.2)	41 (11.8%)	<0.001	0.03	1.15 (1.01-1.32)
Post-LT hypertension, n (%)	54 (63.5)	135 (38.9)	0.001	0.01	1.19 (1.04-1.36)

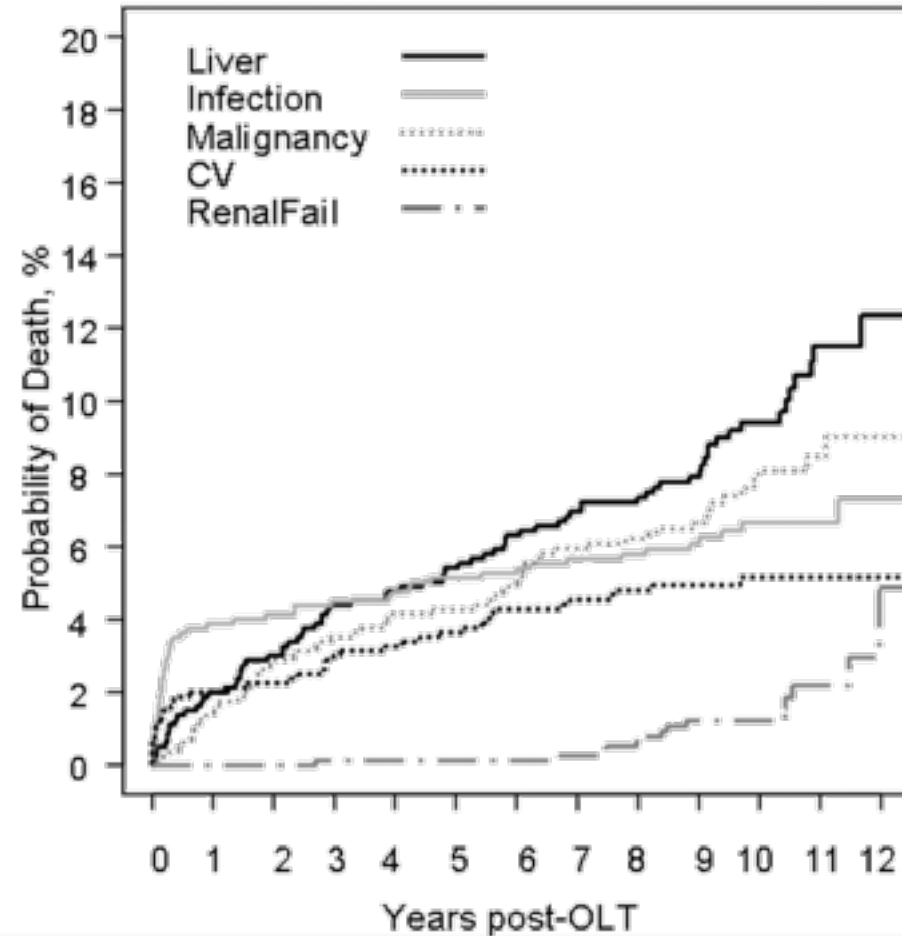
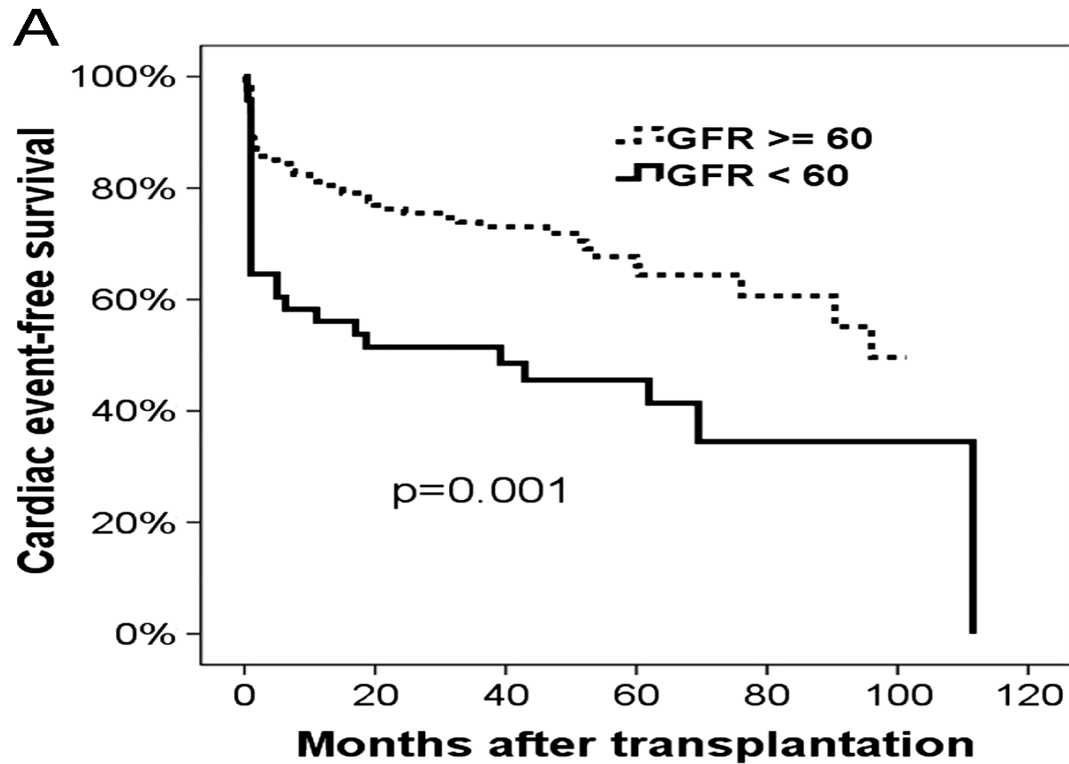
Eventos cardiovasculares a lo largo del tiempo en receptores con IS basada en ICN



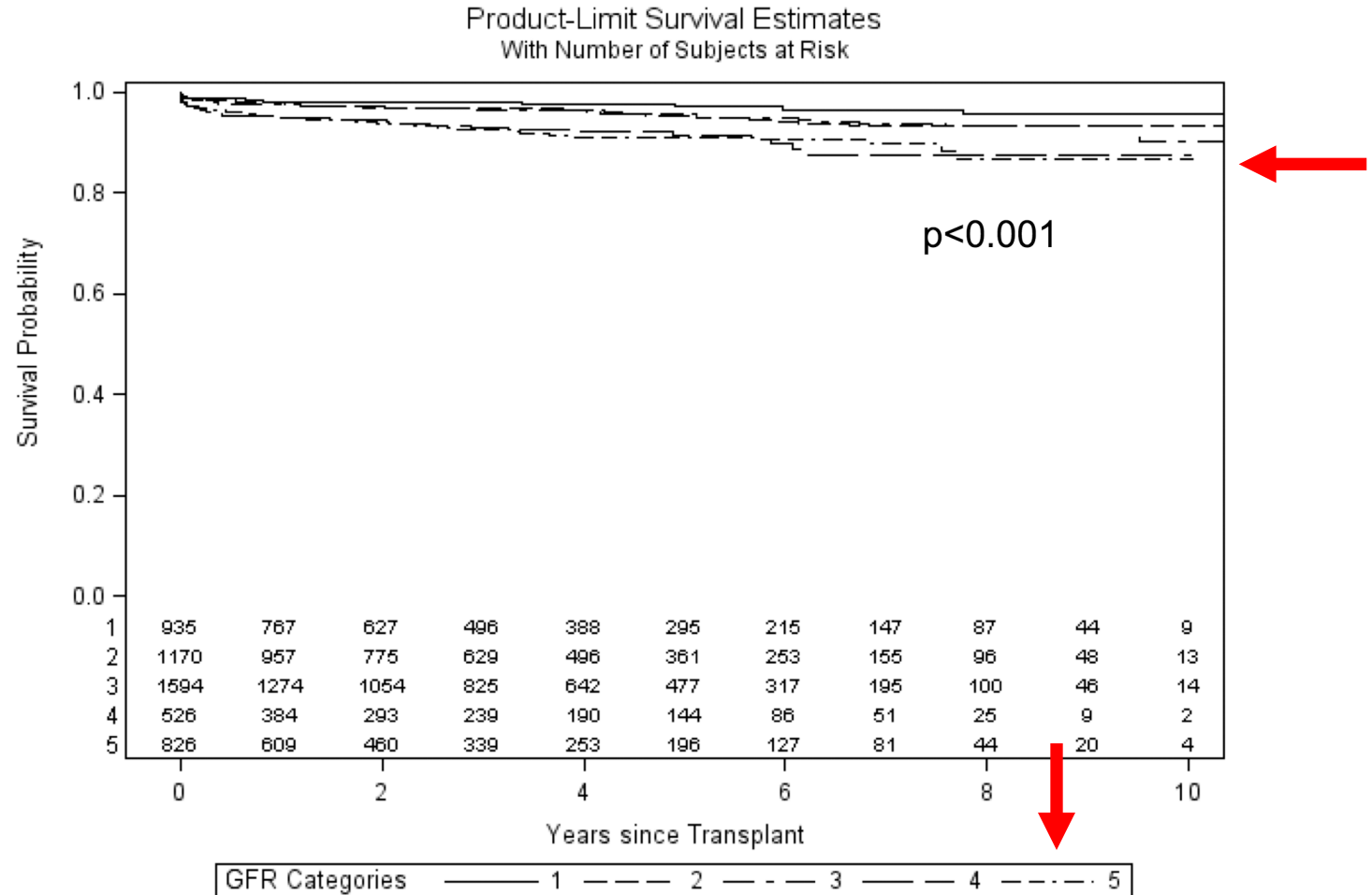
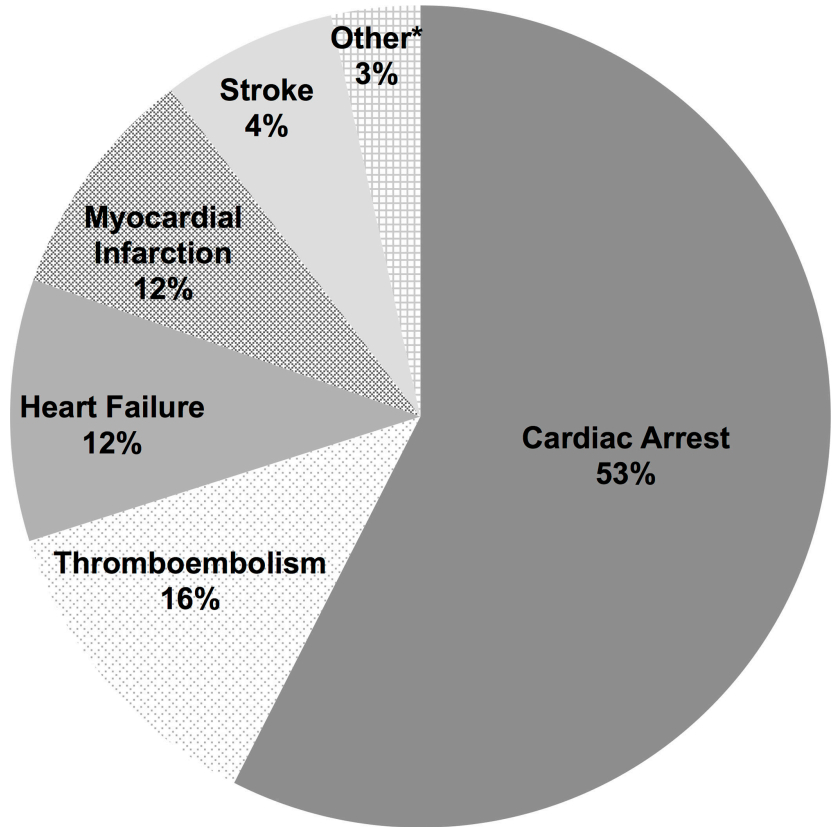
Perfil de los eventos cardiovasculares en receptores de un injerto hepático con inmunosupresión basada en inhibidores de la calcineurina

La disfunción renal se asocia a mayor tasa de eventos cardiovasculares

La disfunción renal pre y postrasplante hepático se asocia a una mayor tasa y mortalidad por eventos cardiacos en el período post-trasplante



La disfunción renal se asocia a mayor tasa de eventos cardiovasculares



La mortalidad precoz y tardía por eventos cardiovasculares fue mayor en pacientes con NASH y se asoció con el grado de disfunción renal

Factores de riesgo vascular en Trasplante

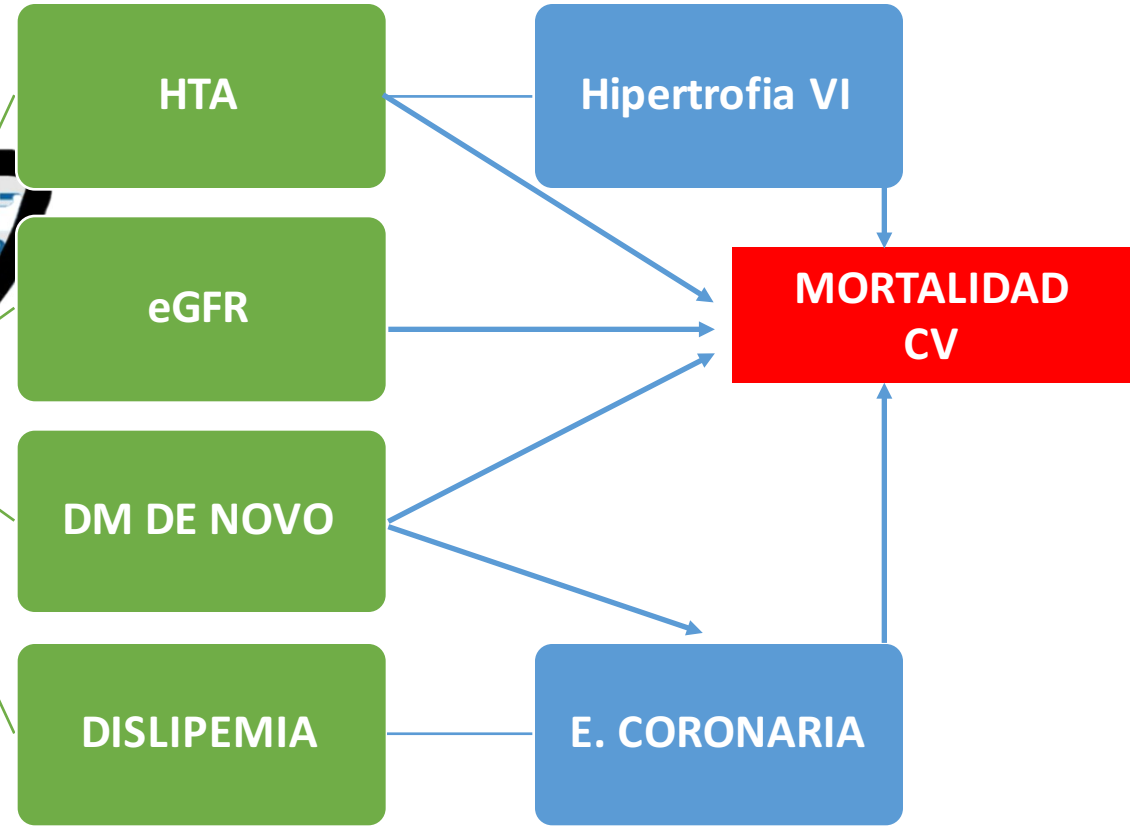
Pretrasplante



TOH



Postrasplante



Factores de riesgo de Riesgo Vascular PosTOH



PRE-TOH

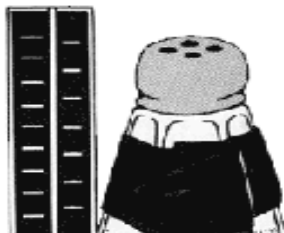
TOH

POST-TOH

Prevención del Riesgo vascular



En toda visita médica se debe verificar la presión sanguínea



GUÍA INFORMATIVA

PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO Y TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

Junta de Castilla y León

Sacyl

CLÍNICA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

GRAL AL CALVARIO

PLANTADO HEPÁTICO

CASTILLA Y LEÓN

Sacyl

¿Miedo al rechazo?

Rechazo



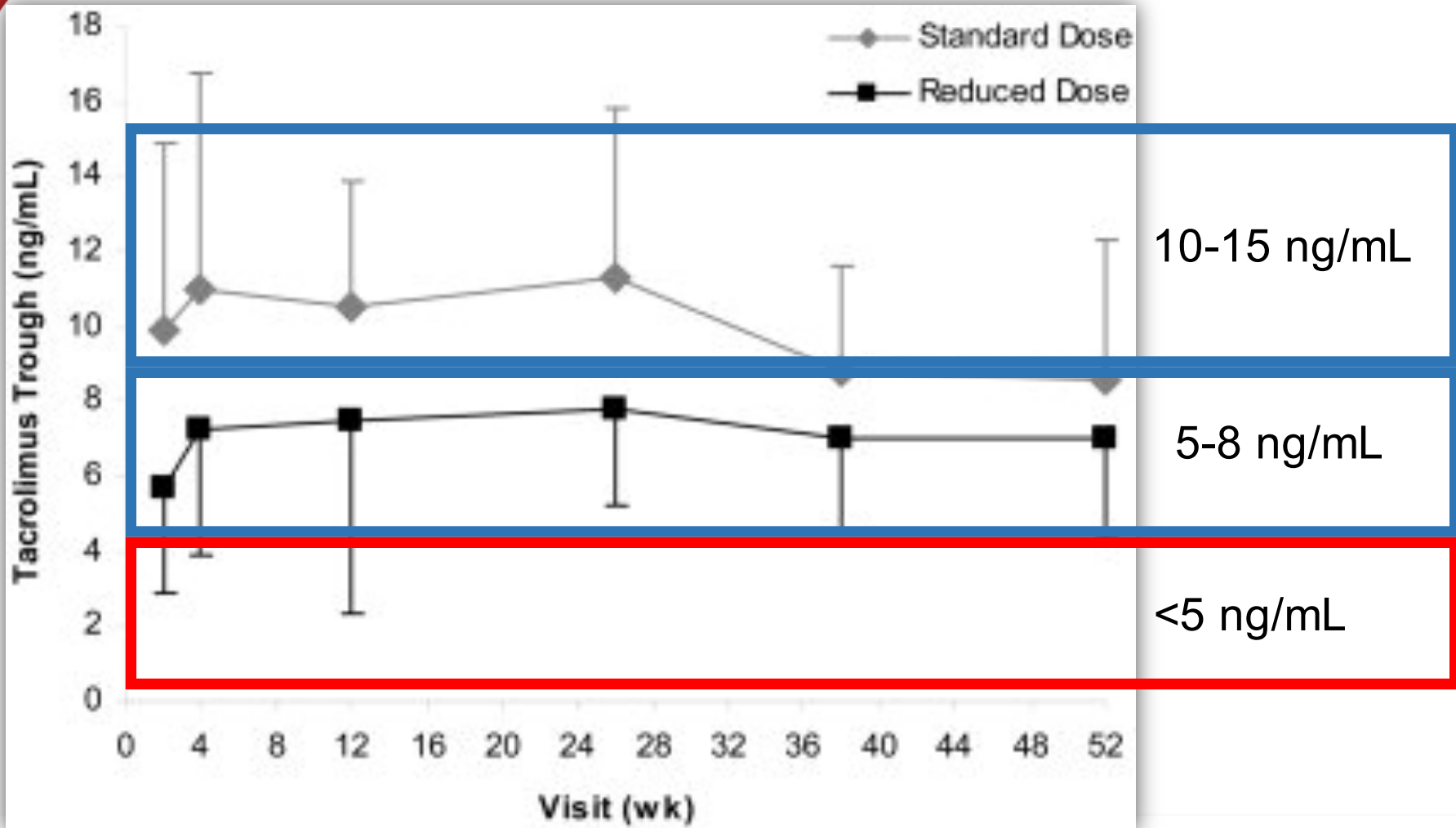
¿Miedo a la mortalidad a largo plazo?

Disfunción renal
Riesgo cardiovascular
Recidiva VHC
Neoplasias *de novo*
Infecciones



Datos en Trasplante Hepático: El efecto de la Minimización

Concepto actual de minimización



¿Tiene Everólimus algún efecto en el riesgo vascular?



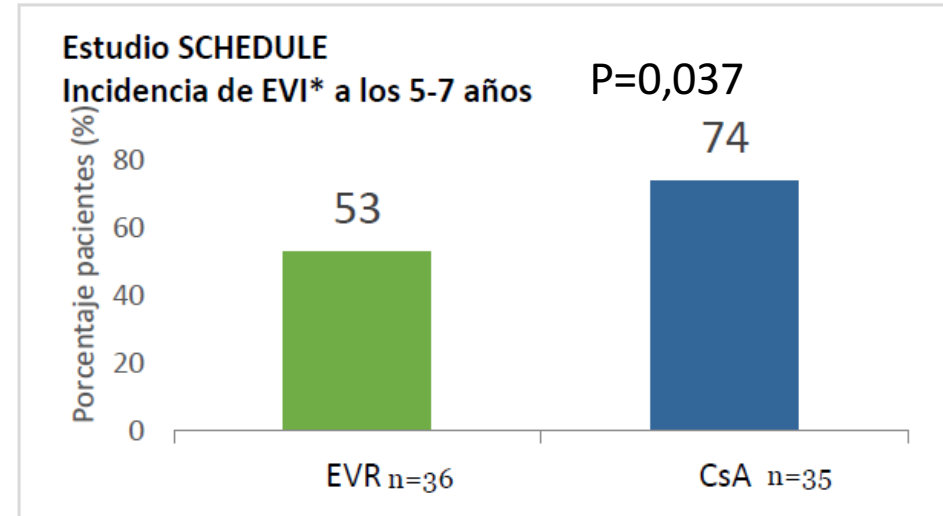
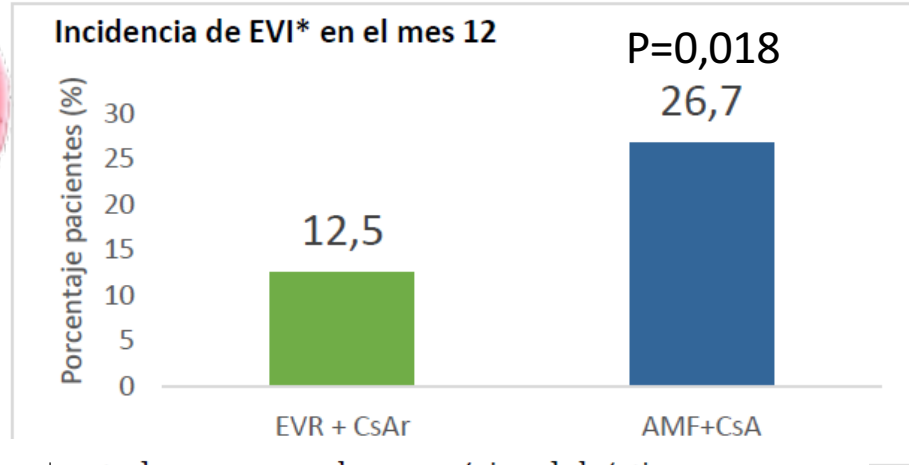
Mejora función renal
Mejora hipertrofia VI
Menor riesgo DM, HTA
Minimización IS

Dislipemia
Proteinuria
Rechazo en CNI-Free protocolos

Datos en Trasplante Cardíaco



imTOR reduce significativamente la incidencia de enfermedad vascular del injerto y mantiene el beneficio en el tiempo



*Definido como el incremento de $\geq 0,5$ mm en el grosor máximo de la íntima

imTOR reduce el número de eventos adversos clínicos mayores hasta 5-7 años postrasplante

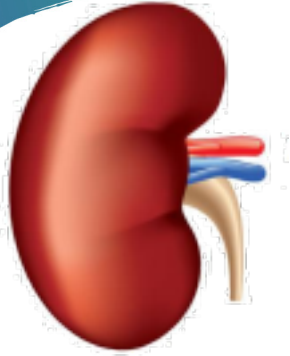


P= 0,11

Datos en Trasplante Renal

MINIMIZACION IS
MEJORA LA FUNCION RENAL

EFECTO PLACA ATEROMA
REDUCE RIESGO VASCULAR

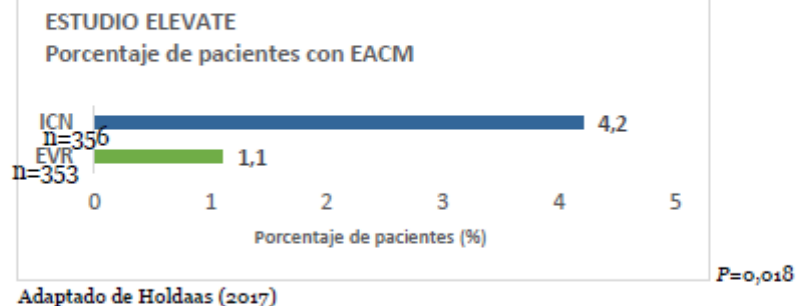


Comparación de los registros ecocardiográficos tras el trasplante renal (mes 12)

Parámetros	EVR (n=58)	AMF (n=62)	Valor P
Hipertrofia ventricular izquierda (%)	20/58 (34%)	23/62 (37%)	0,04
Fracción de eyección (%)	58,4±2,4	52,4±2,3	0,02
Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (mm)	44,4±5,1	46,1±5,6	0,03
Grosor de la pared posterior (mm)	11,8± 2,4	12,3± 4,2	0,04

En ambos grupos se incluyó tacrolimus a dosis reducida a partir del mes 6.

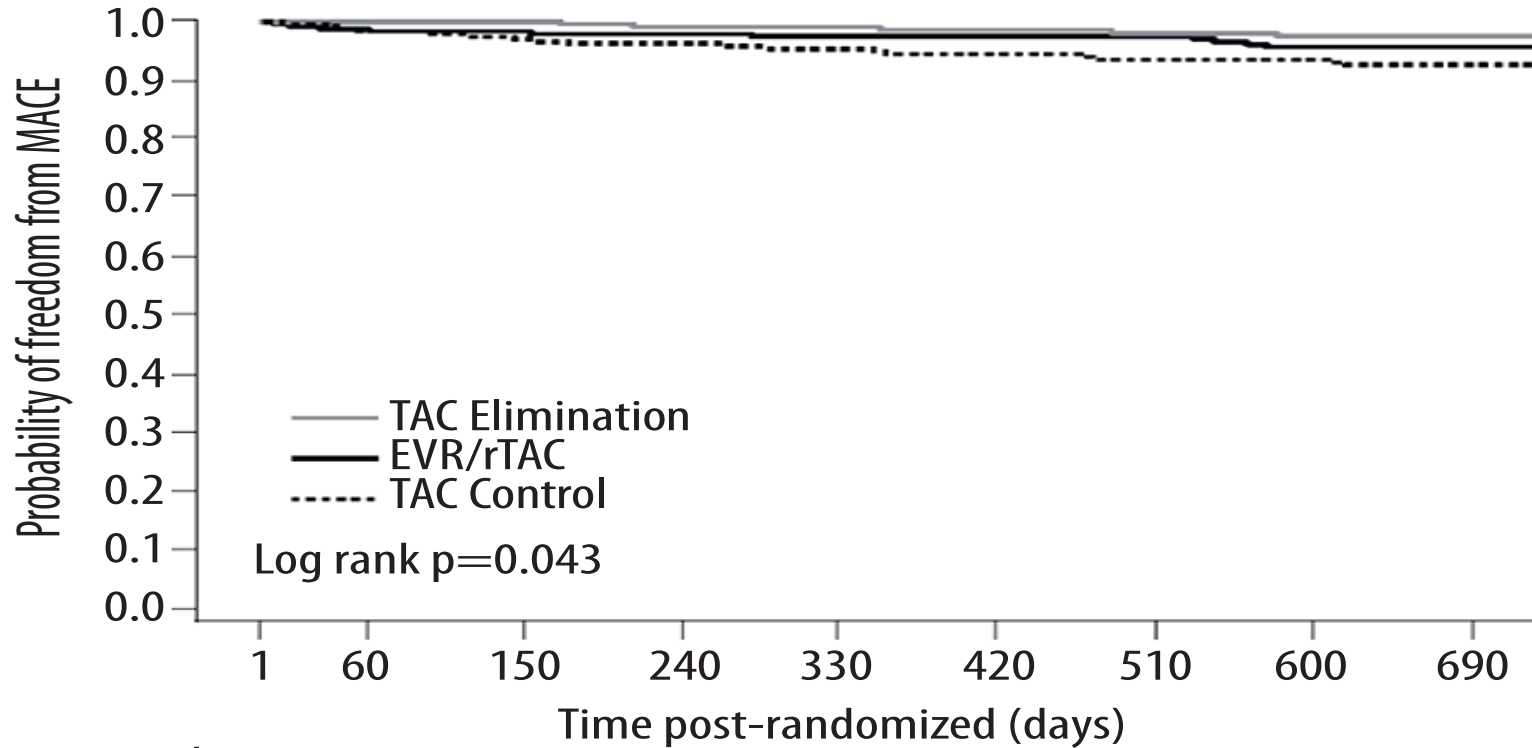
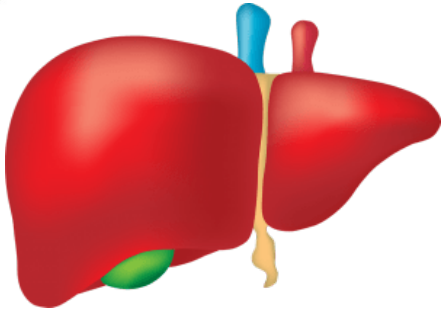
Adaptado de Cakir (2017)



Descenso significativo TA diastólica nocturna 12 meses P=0,039

Datos en Trasplante Hepático: El efecto de la Minimización

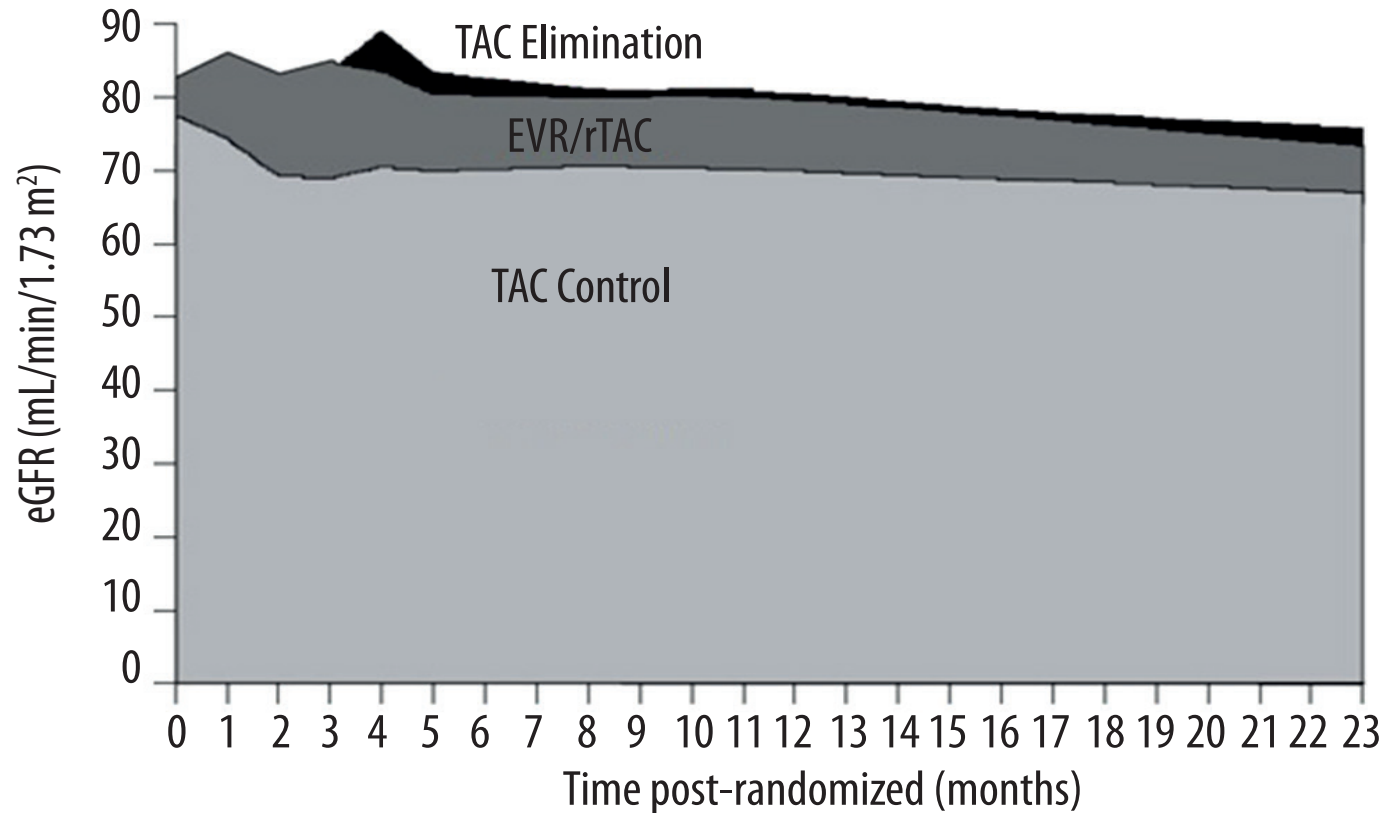
La reducción de la exposición a tacrolimus se asocia a una menor probabilidad de eventos cardíacos mayores



No. patients at risk

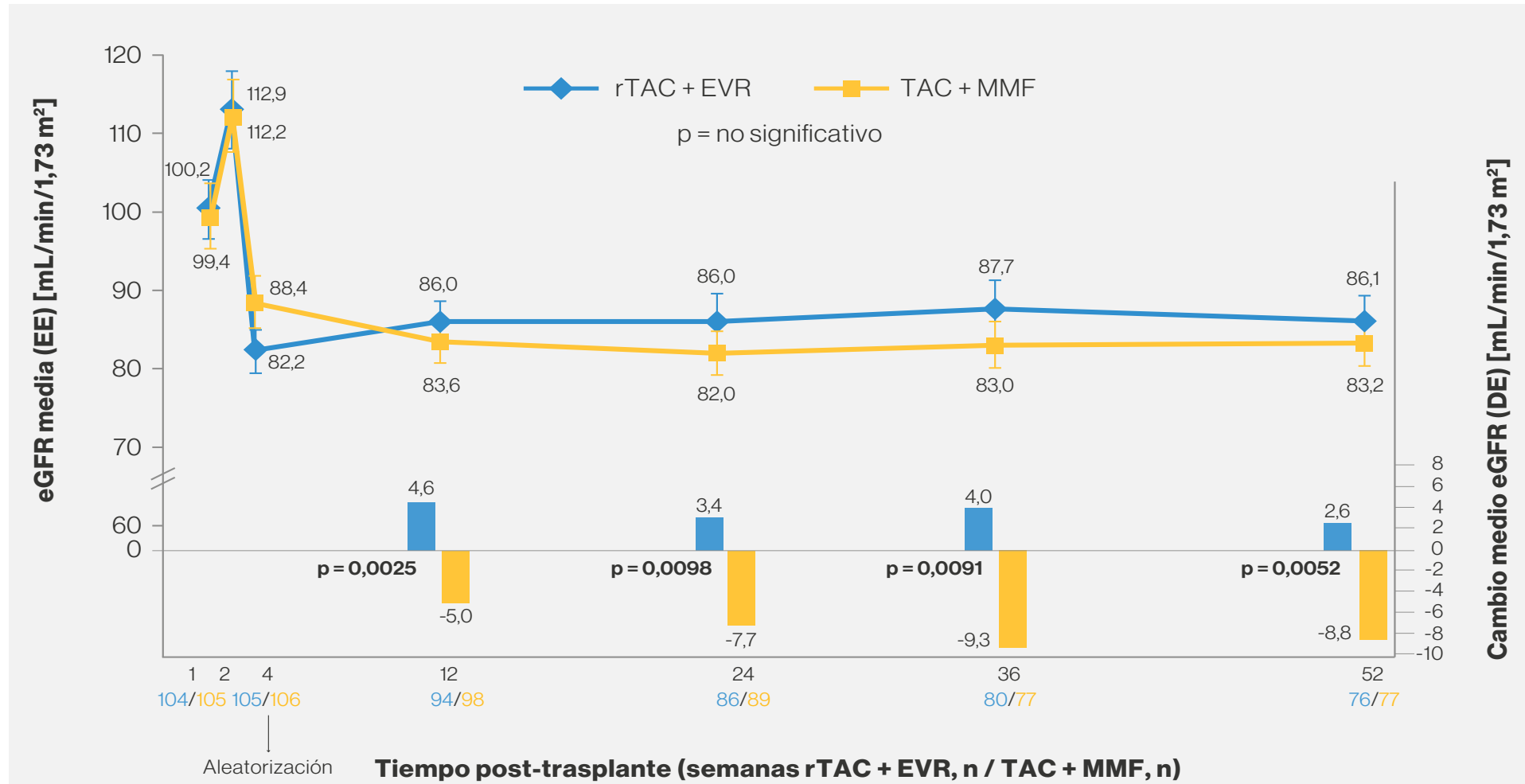
EVR/rTAC	245	234	227	223	218	213	210	202	148
TAC Elimination	229	223	216	205	198	195	188	184	132
TAC Control	242	233	224	219	211	206	202	199	136

La minimización Tac-Everolimus demostró seguridad inmunológica y mejoría de la función renal



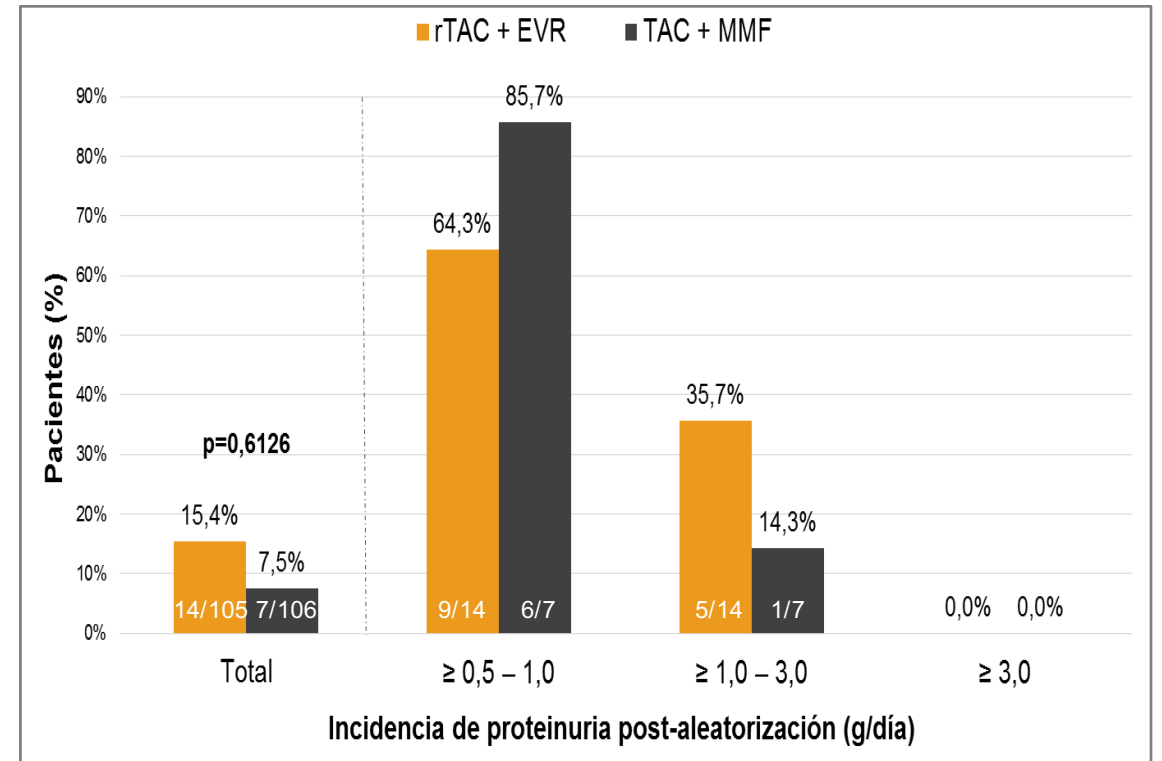
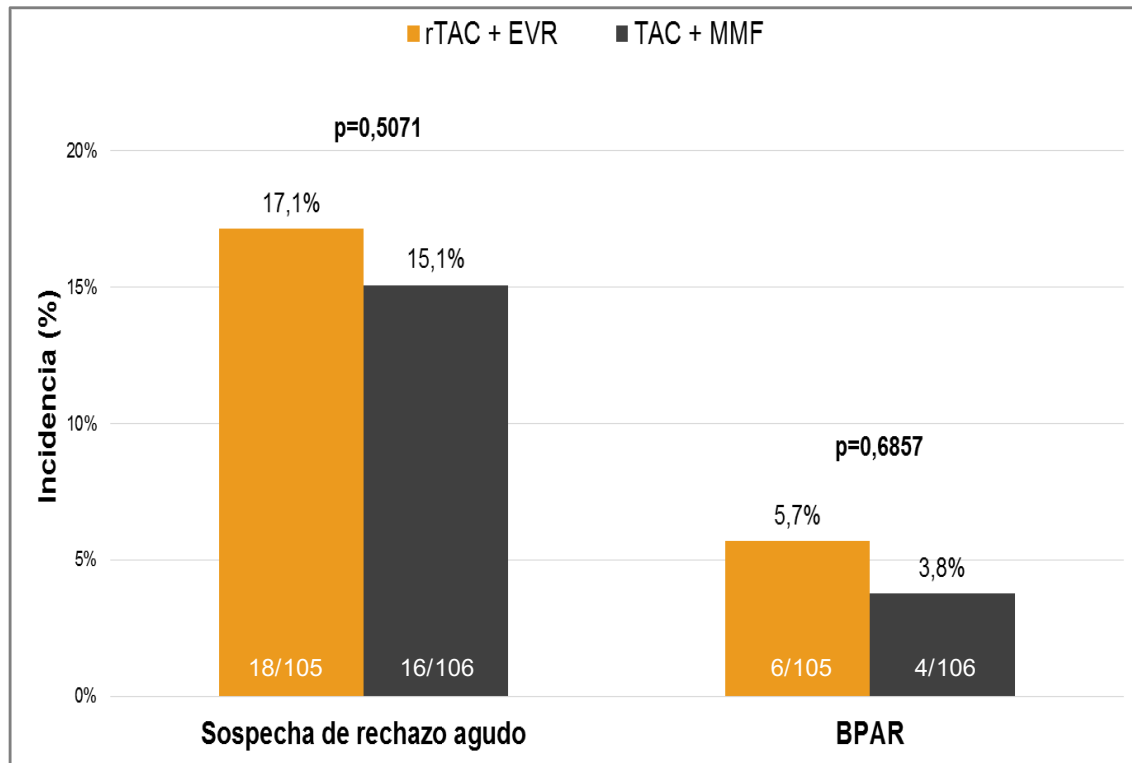
La GFR estimada a los 24 meses se asoció inversamente con el intervalo temporal hasta el primer evento cardiaco mayor

La minimización de la inmunosupresión basada en ICNs consigue beneficio en función renal: REDUCE



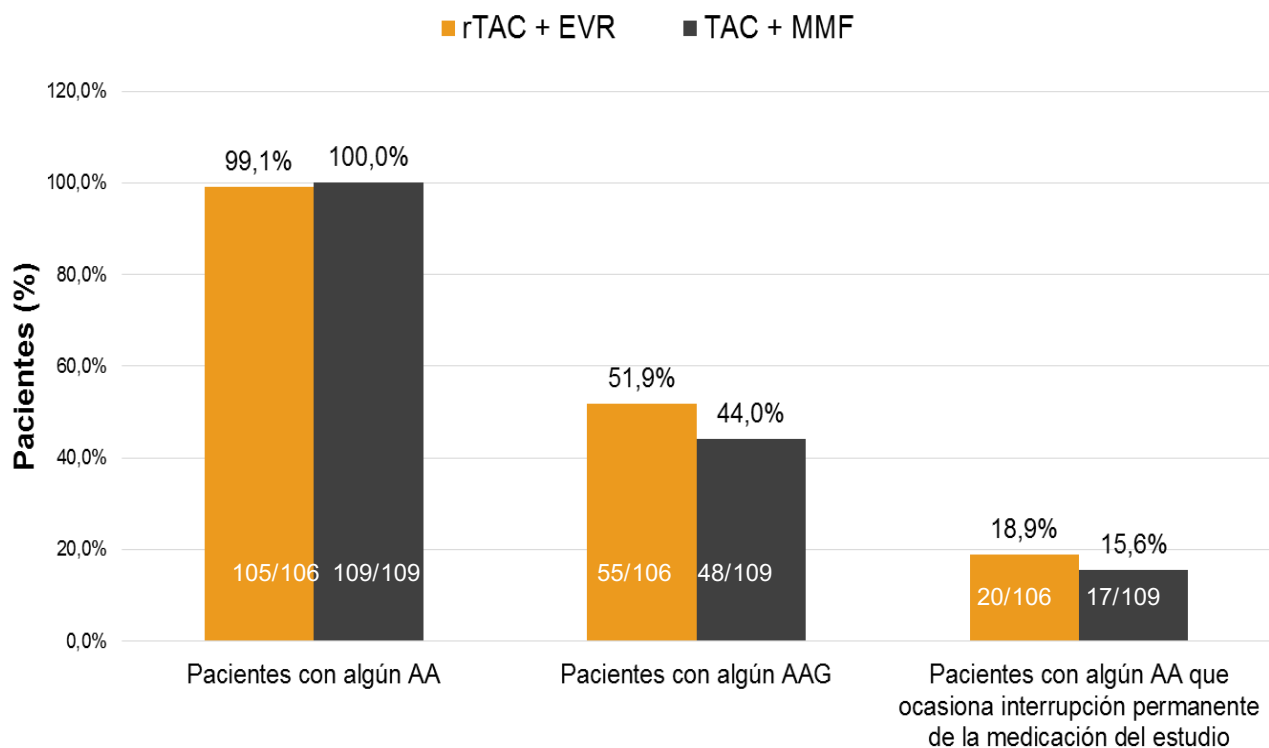
Resultados – Eficacia y proteinuria

Incidencia comparable de sospecha clínica de rechazo agudo y BPAR
Incidencia similar de proteinuria



El perfil de seguridad fue similar al grupo control

Porcentaje similar de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a AA



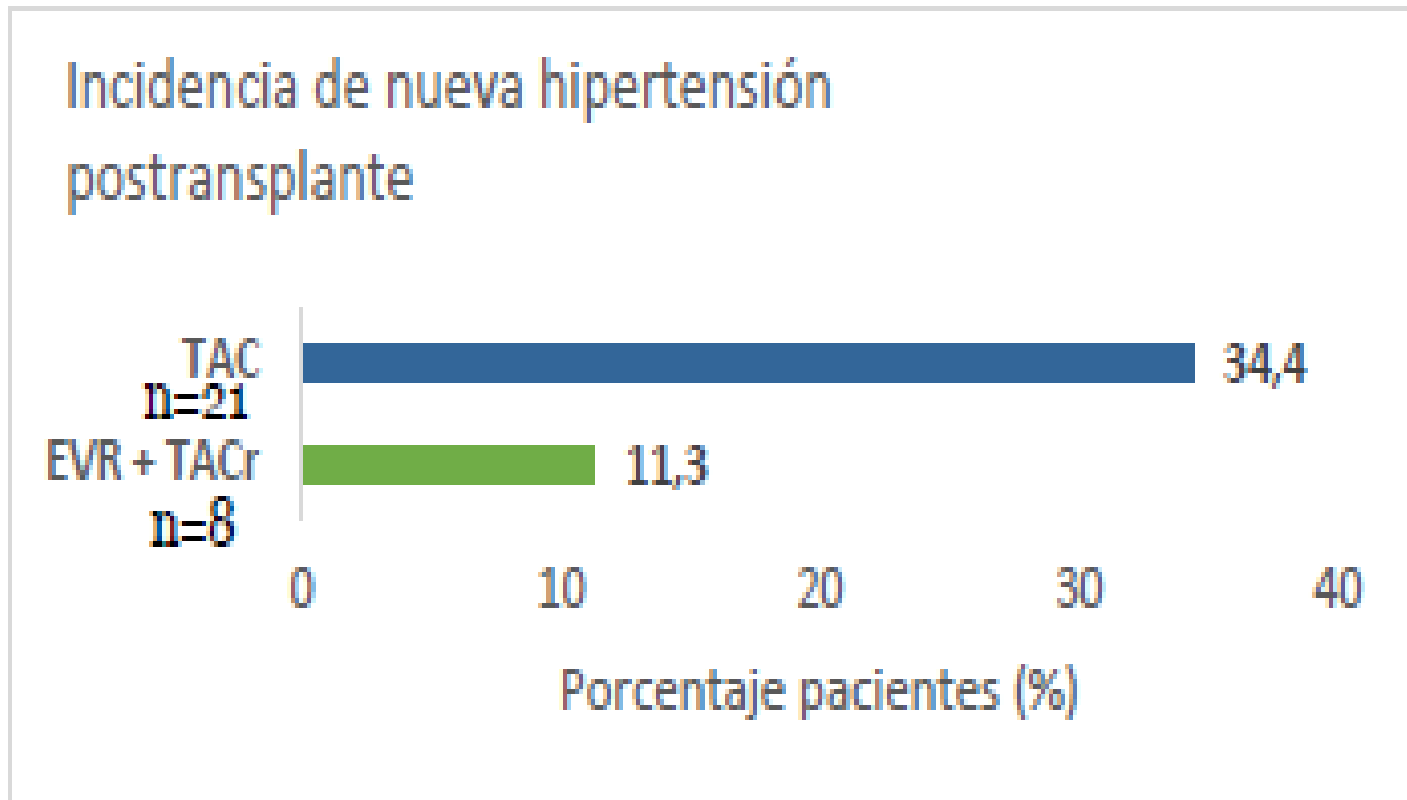
	Población de seguridad (n= 215)		
	rTAC + EVR (n= 106)	TAC + MMF (n= 109)	Total (n= 215)
Dislipidemia <i>de novo</i> , n (%) ¹	78 (73,6)	55 (50,5)	133 (61,9)
Hipertensión <i>de novo</i> , n (%)	66 (62,3)	59 (54,1)	125 (58,1)
Diabetes <i>de novo</i> , n (%) ¹	36 (34,0)	24 (22,0)	60 (27,9)
Neoplasias <i>de novo</i> , n (%)	3 (2,8)	2 (1,8)	5 (2,3)
Infecciones, n (%)	63 (59,4)	66 (60,6)	129 (60,0)
CMV, n (%)	25 (23,6)	41 (37,6)	66 (30,7)
Neumonía, n (%) ²	3 (2,8)	4 (3,7)	7 (3,3)
Fallo renal, n (%) ²	13 (12,3)	19 (17,4)	32 (14,9)
Insuficiencia renal, n (%) ²	10 (9,4)	17 (15,6)	27 (12,6)
Proteinuria, n (%) ²	11 (10,4)	2 (1,8)	13 (6,0)
Edema periférico, n (%) ²	39 (36,8)	27 (24,8)	66 (30,7)
Anemia, n (%) ²	31 (29,3)	36 (33,0)	67 (31,2)
Leucopenia, n (%) ²	14 (13,2)	10 (9,2)	24 (11,2)
Trombocitopenia, n (%) ²	25 (23,6)	22 (20,2)	47 (21,9)
Trombosis arteria hepática y vena portal, n (%)	3 (2,8)	2 (1,8)	5 (2,3)

AA, acontecimiento adverso; AAG, acontecimiento adverso grave; CMV, citomegalovirus; EVR, everolimus; MMF, micofenolato mofetil; TAC, tacrolimus; rTAC, reducción de la dosis de tacrolimus

1. Se considera presencia de patología basal cuando en visita de selección y basal presentaba alteración de la prueba complementaria (analítica) y considerada por el investigador en visita de selección. 2. AAs reportados por el investigador



Everolimus de novo con ICNr reduce la incidencia de HTA de novo



HTA postrasplante tras media de 27 meses

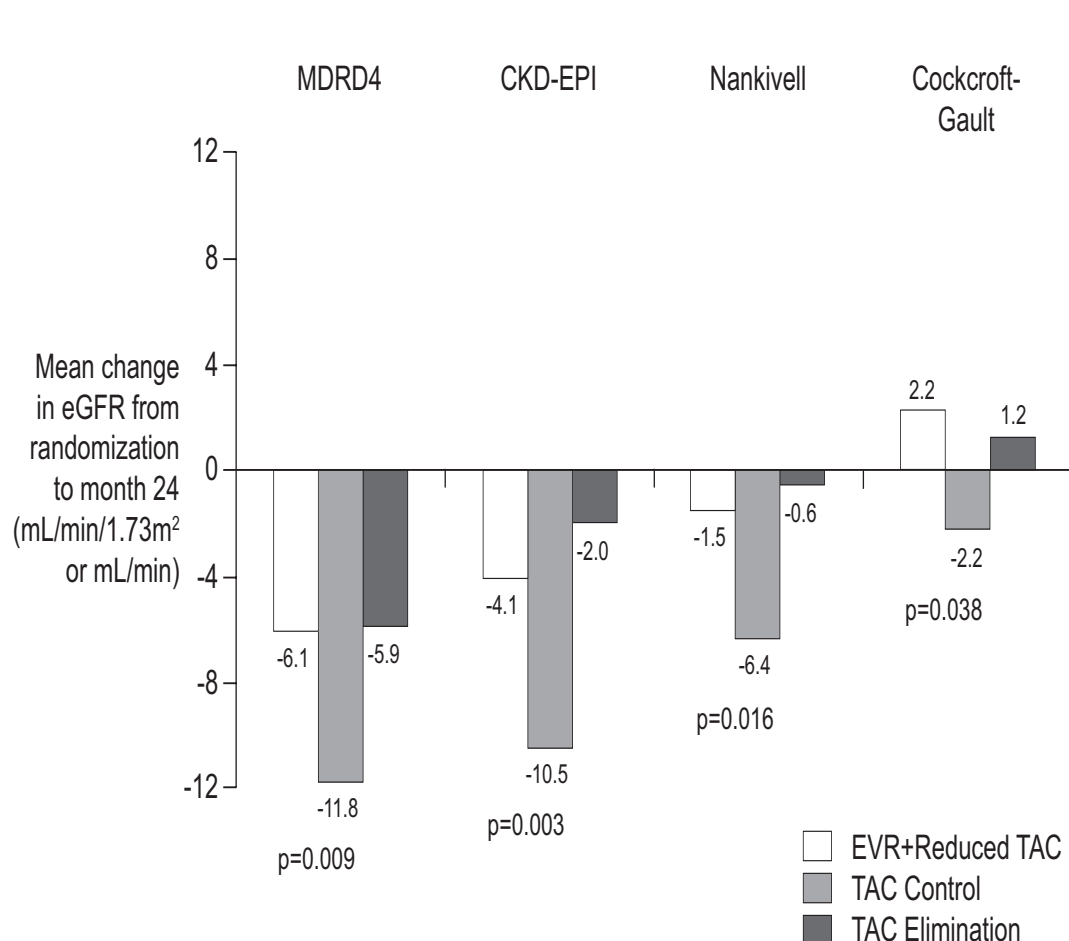
P = 0,002 Adaptado de Manzia (2018)

¿Efecto “paradójico” de la inmunosupresión basada en imTOR?

SOC	Everolimus	CNI	Total
<i>Preferred term</i>	N = 101	N = 102	N = 203
	n (%)	n (%)	n (%)
Metabolism and nutrition disorders^c	52 (51.5)	44 (43.1)	96 (47.3)
<i>Diabetes mellitus</i>	4 (4.0)	8 (7.8)	12 (5.9)
<i>Hypercholesterolemia[†]</i>	23 (22.8)	11 (10.8)	34 (16.7)
<i>Hyperglycemia</i>	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
<i>Hyperlipidemia[†]</i>	12 (11.9)	2 (2.0)	14 (6.9)
<i>Hypertriglyceridemia</i>	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
<i>Type 2 diabetes mellitus</i>	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)^d	4 (4.0)	9 (8.8)	13 (6.4)
Nervous system disorders	38 (37.6)	35 (34.3)	73 (36.0)
Renal disorders^a	21 (20.8)	25 (24.5)	46 (22.7)
<i>Proteinuria^{e†}</i>	10 (9.9)	2 (2.0)	12 (5.9)
<i>Renal failure</i>	3 (3.0)	7 (6.9)	10 (4.9)
Vascular disorders^f	26 (25.7)	23 (22.5)	49 (24.1)
<i>Hypertension</i>	20 (19.8)	14 (13.7)	34 (16.7)
<i>Hypertensive crisis</i>	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

Estudio PROTECT: la inmunosupresión basada en everolimus mostró tendencia a una mejoría de la GFR (MDRD), pero con mayor tasa de HLP

¿O efecto “balanceado” con la preservación funcional renal?



	EVR + Reduced TAC, N = 245	TAC Elimination, N = 229	TAC Control, N = 242	EVR + Reduced TAC vs. TAC Control	
				p value ¹	Risk difference, % (95% CI)
Any adverse event	236 (96.3)	216 (94.3)	237 (97.9)	0.42	-1.6 (-4.6, 1.4)
Anemia	24 (9.8)	29 (12.7)	25 (10.3)	0.88	-0.5 (-5.9, 4.8)
Angioedema	6 (2.4)	4 (1.7)	5 (2.1)	1.00	0.4 (-2.3, 3.0)
Ascites	11 (4.5)	14 (6.1)	11 (4.5)	1.00	-0.1 (-3.7, 3.6)
Cytomegalovirus infection	12 (4.9)	17 (7.4)	13 (5.4)	0.84	-0.5 (-4.4, 3.4)
Cardiovascular event	10 (4.1)	4 (1.7)	15 (6.2)	0.31	-2.1 (-6.0, 1.8)
Gastrointestinal ulcers	5 (2.0)	3 (1.3)	8 (3.3)	0.42	-1.3 (-4.1, 1.6)
Hepatocellular carcinoma recurrence	3 (1.2)	4 (1.7)	3 (1.2)	1.00	-0.0 (-2.0, 1.9)
Hyperlipidemia	66 (26.9)	63 (27.5)	28 (11.6)	<0.001	15.4 (8.5, 22.2)
Incisional hernia	24 (9.8)	15 (6.6)	19 (7.9)	0.52	1.9 (-3.1, 7.0)
Interstitial lung disease	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	1.00	-0.0 (-1.6, 1.6)
Malignancy	19 (7.8)	16 (7.0)	17 (7.0)	0.86	0.7 (-3.9, 5.4)
Neutropenia	38 (15.5)	31 (13.5)	19 (7.9)	0.011	7.7 (2.0, 13.3)
New onset diabetes mellitus	51 (20.8)	53 (23.1)	40 (16.5)	0.25	4.3 (-2.6, 11.2)
Peripheral edema	55 (22.4)	45 (19.7)	36 (14.9)	0.036	7.6 (0.7, 14.5)
Pleural effusion	15 (6.1)	7 (3.1)	13 (5.4)	0.85	0.8 (-3.4, 4.9)
Proteinuria	9 (3.7)	11 (4.8)	2 (0.8)	0.063	2.8 (0.2, 5.5)
Renal failure (excluding proteinuria)	52 (21.2)	40 (17.5)	74 (30.6)	0.023	-9.4 (-17, -1.6)

H2304: la inmunosupresión basada en everolimus mostró mejores parámetros de función renal, sin mayor tasa de eventos cardiacos a 24 meses



CONCLUSIONES

- Los eventos cardiovasculares constituyen una causa importante de mortalidad en receptores de un trasplante hepático
- Los eventos cardiovasculares postrasplante se asocian con frecuencia a la presencia de factores de riesgo cardiovascular pre-trasplante pero pueden ocurrir aún en su ausencia
- Tanto el síndrome metabólico como la función renal pre y postrasplante, son factores fuertemente asociados a la aparición de eventos cardiovasculares postrasplante
- Para reducir la mortalidad postrasplante hepático asociada al riesgo vascular son fundamentales estrategias dirigidas al control de los factores del síndrome metabólico

CONCLUSIONES

- Además se debe valorar en los pacientes trasplantados estrategias de minimización de la inmunosupresión dirigidas a reducir los factores de riesgo vascular y a preservar y mejorar la función renal
- Las pautas de minimización de los ICNs han demostrado eficacia en la preservación de la función renal tras el trasplante hepático y, por tanto, en la reducción de la tasa de eventos cardiovasculares, manteniendo seguridad inmunológica del injerto.
- En trasplante cardiaco y renal hay evidencias de que Everolimus reduce la incidencia de enfermedad vascular del injerto. En en trasplante hepático, se necesitan mas datos sobre su impacto real en el control del riesgo vascular y sus factores asociados

*muchas
gracias*

SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
TRASPLANTE
HEPÁTICO

 **seth**
Fundación Española de Trasplante Hepático

 Hospital Universitario Virgen del Rocío

 **servicio andaluz de salud**
CONSEJERÍA DE SALUD

27^º CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA

