



29º CONGRESO

SETH

A Coruña

15-17 noviembre 2023

Palexco

31 ANOS
TRANSPLANTAÇÃO
SHEPÁTICA



CHUC
CENTRO HOSPITALAR
E UNIVERSITÁRIO
DE COIMBRA



FUNDACIÓN
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE HEPÁTICO



50 ANOS
HOSPITAL
PÚBLICO
A CORUÑA



**CENTROS DE
REFERÊNCIA**
PORTUGAL

¿Es el daño histológico de la vía biliar un factor predictivo para el desarrollo de estenosis biliares no anastomóticas después del trasplante de hígado?

Maria João Amaral^{1,2}, Alberto Costa Silva³, Rui Caetano Oliveira^{4,5}, Júlio Constantino^{1,2,6}, Emanuel Furtado^{1,6}, Ricardo Martins^{1,2,6}, Pedro Oliveira^{1,2,6}, António Pinho^{1,2,6}, Marco Serôdio^{1,2}, Henrique Alexandrino^{1,2}, Maria Augusta Cipriano⁷, José Guilherme Tralhão^{1,2,5,6,8}, Dulce Diogo^{1,6}

¹Serviço de Cirurgia Geral, Departamento de Cirurgia e Gastroenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; ²Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; ³Serviço de Urologia, Centro Hospitalar e Universitário de São João, Porto; ⁴Germano de Sousa - Centro de Diagnóstico Histopatológico CEDAP, Coimbra; ⁵Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR) area of Environment, Genetics and Oncobiology (CIMAGO), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; ⁶Unidade de Transplantação Hepática de Adultos, Serviço de Cirurgia Geral, Departamento de Cirurgia e Gastroenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ⁷Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ⁸Biophysics Institute, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra.

Introducción

Estenosis biliares

40% de las complicaciones biliares postrasplante de hígado (TH)

Estenosis anastomóticas (EA)

Estenosis no anastomóticas (ENA)



- Alta morbilidad y mortalidad
- Incidencia
 - 10% - 12 meses
 - 16% a los diez años postTH

Fasullo et al. 2022

- Incidencia de ENA em nuestro Centro: **16.9%** (*follow-up* > 6 m e < 15 m)
- 2016-2018 – 20% de la lista de espera – reTH por ENA

Silva JA et al. 2019

Introducción

- La etiología de las ENA es multifactorial y no se conoce completamente → 3 mecanismos principales: lesión por isquemia-reperfusión, lesión inducida por ácidos biliares y lesión mediada por el sistema inmunológico

de Vries et al. 2018

Objetivos

- ✓ Caracterizar los cambios histológicos en la vía biliar (VB) de injertos e receptores
- ✓ Estudiar la asociación entre estos cambios y el desarrollo de ENA

Material y Método

Estudio longitudinal: recolección prospectiva de VB del injerto y del receptor

- TH entre Agosto de 2016 y Abril de 2018: Técnica de extracción y TH estandarizada, por el mismo equipo (*Piggyback*); misma solución de conservación (Celsior®)
- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Criterios de inclusión:

- edad \geq 18 años,
- donantes con muerte cerebral
- posibilidad de recolectar muestras de VB sin dañar al injerto o al receptor

Criterios de exclusión:

- mala calidad de la muestra de VB
- *follow-up* < 6 meses
- complicación arterial después del TH
- diagnóstico de CEP, incompatibilidad ABO, trasplante auxiliar

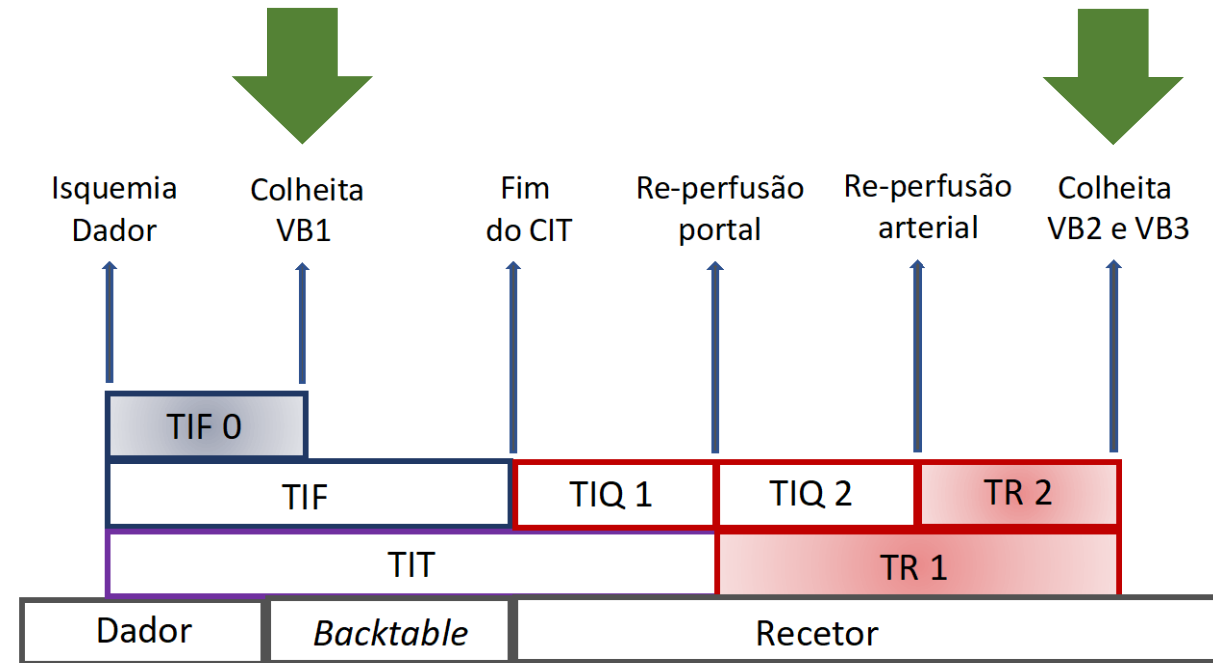
Material y Método

1. Recolección de 2 muestras de VB del injerto

- *backtable* → **VB1**
- después de la reperfusión y antes de la anastomosis biliar → **VB2**

2. Recolección de 1 muestra de VB del receptor

- antes de la anastomosis biliar → **VB3**



VB: vía biliar;
TIF: tiempo de isquemia fría;
TIQ: tiempo de isquemia caliente;
TR: tiempo de reperfusión;
TIT: tiempo total de isquemia

Material y Método

- Análisis histológico de las muestras de VB por dos patólogos experimentados
- Tinción con H & E y observación bajo microscopio óptico

Hemorragia de la pared
Lesión del plexo vascular peribiliar
Arteriolonecrosis
Necrosis mural
Inflamación de la pared
Lesión de las glândulas peribiliares profundas

Dicotomizado

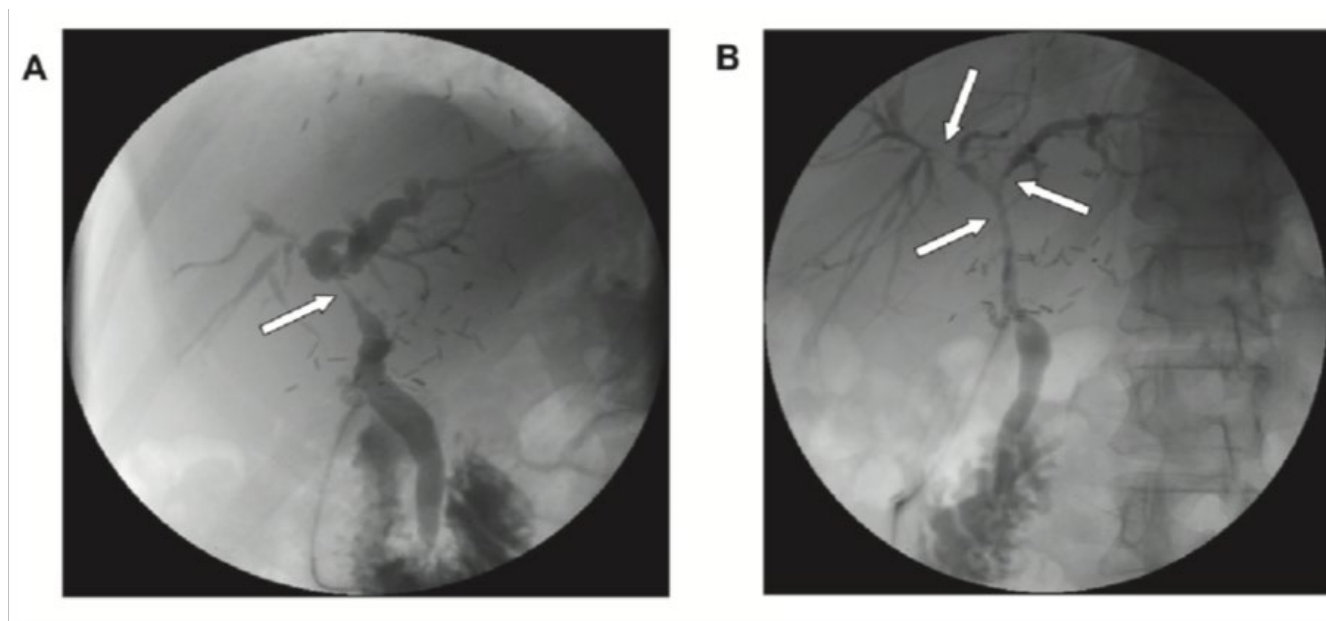
- **Ausente**
- **Presente**

Material y Método

- *Follow-up* desde la fecha del TH hasta la fecha del análisis de datos (15 de Diciembre de 2022)
- Dos grupos: **pacientes con ENA (grupo 1)** y **pacientes sin ENA (grupo 2)**

Definición de estenosis

- ENA → intra y/o extrahepáticas, única o múltiple y > 5 mm de longitud que abarca la anastomosis biliar
- EA → exclusivamente en la anastomosis biliar, < 5 mm de longitud



Resultados

121 TH

agosto 2016 - abril 2018

muestras de 77 injertos
trasplantados en 76
pacientes

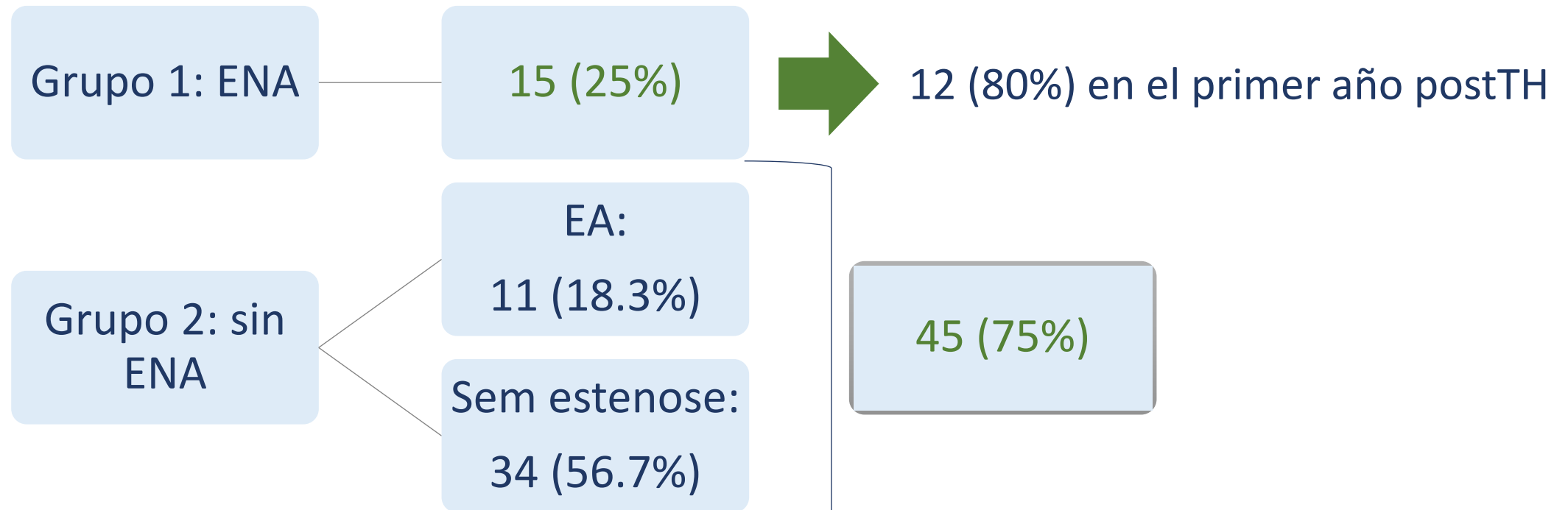


60 pacientes

- 8: *follow-up* <6 meses
- 3: complicaciones arteriales
- 2: mala calidad del injerto
- 1: falta de muestra de VB2
- 1: incompatibilidad ABO
- 1: recidiva de CEP
- 1: trasplante auxiliar

Resultados

Follow-up mediano: **65.3 meses** (IIQ 56.6-71.3)
Tiempo mediano hasta el diagnóstico de ENA: **9.4 meses** (IIQ 5.6-12.8)



Resultados

Comparación de las características de donantes y receptores entre los grupos

	ENA (n=15)	Sin ENA (n=45)	<i>p</i>
Danantes			
Edad (años) ¹	61 (57-69)	62 (50.75-74.25)	0.779
Sexo (masculino) ²	7 (46.7)	23 (51.1)	0.560
IMC (kg/m ²) ¹	24,45 (22.7-29.4)	25.71(22.78-29.4)	0.578
Soporte aminérgico ²	14 (93.3)	40 (88.9)	1.000
Receptores			
Edad (años) ¹	53 (44-60)	57 (45.5-65.5)	0.301
Sexo (masculino) ²	12 (80)	35 (77.8)	1.000
MELD Na ¹	18,50 (13.25-27.5)	16 (11-26.5)	0.658

**Sin diferencias
entre grupos**

¹ resultados en mediana e IIQ

² resultados en valores absolutos y porcentajes

- La principal indicación de TH fue la cirrosis alcohólica: 80% en el grupo 1 y 66.7% en el grupo 2 ($p=0.820$)
- La diferencia principal entre grupos fue el mayor % de reTH en el grupo 2 (0% vs. 17.8%), aunque sin significancia estadística ($p=0.182$)

Resultados

Comparación de los tiempos de isquemia / reperfusión entre los grupos

	ENA (n=15)	Sin ENA (n=45)	<i>p</i>
TIF (minutos)	327 (280-370)	315 (279.2-354.25)	0.734
TIFO	220 (210-246)	241 (200-275)	0.355
TIC	49 (42-63)	48.5 (40.5-58.75)	0.632
TR1 (TIC1→VB2)	133 (113-174)	140 (127-171)	0.261
TR2 (TIC2→VB2)	93 (72-125)	95 (77-114)	0.819
TIT	376 (325-423)	371 (331-435)	0.915

TIF: tiempo de isquemia fría

TIFO: TIF hasta la recolección de VB1

TIC: tiempo de isquemia caliente

TR1: tiempo desde la reperfusión portal hasta la recolección de VB2

TR2: tiempo desde la reperfusión arterial hasta la recolección de VB2

TIT: tiempo de isquemia total

**Sin diferencias
entre grupos**

Resultados

Comparación de las características del parénquima hepático (D0) entre los grupos

	ENA (n=15)	Sin ENA (n=45)	<i>p</i>
Esteatosis ¹	10 (66.7)	20 (44.4)	0.235
LIR	12 (80)	35 (77.8)	1.000
LIR (grado 4,5) ²	6 (40)	13 (28.9)	0.506
Hemosiderosis	8 (53.3)	19 (42.2)	0.541

LIR: lesión de isquemia-reperfusión

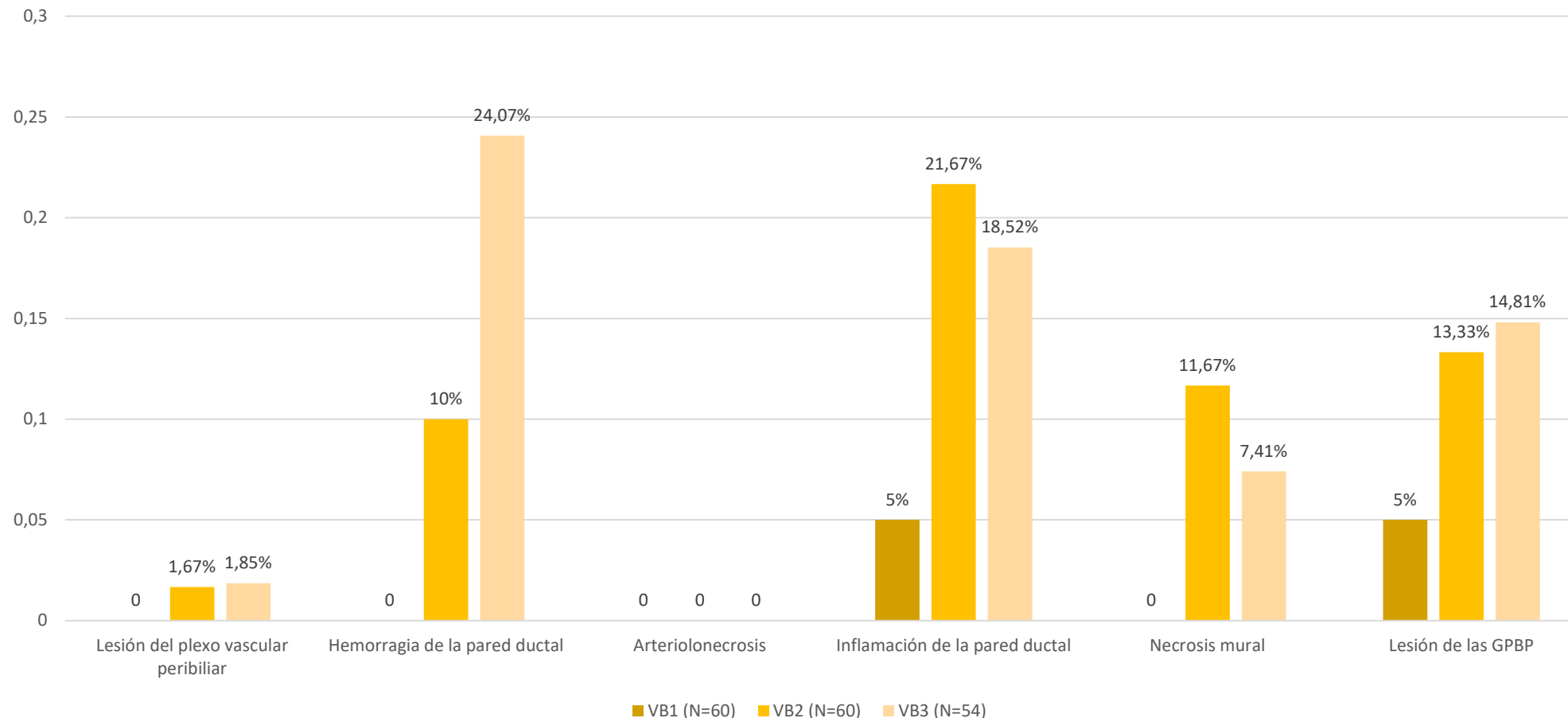
¹ Macroesteatosis/esteatosis mixta

² LIR grados: mínimo 0, ligero 1, ligero-moderado 2, moderado 3, marcado 4, severo 5

**Sin diferencias
entre grupos**

Resultados

Incidencia de lesión histológica en VB1, VB2 y VB3



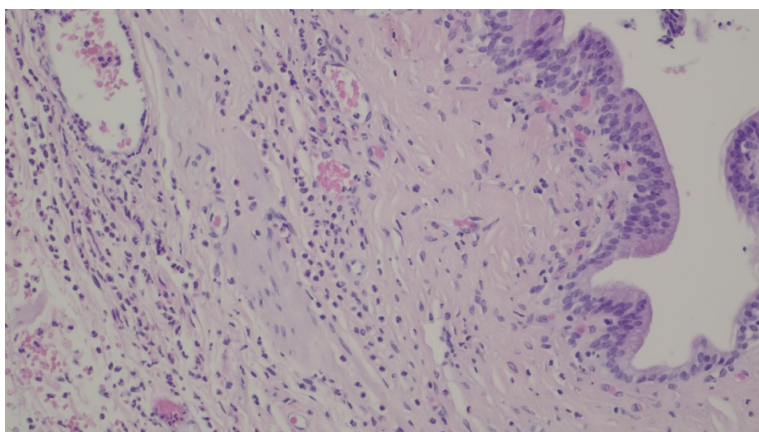
VB1 – baja incidencia de lesión histológica
TIF0 = 253 min
(IIQ 202.25-266.25)

Inflamación VB2>VB1
($p=0.526$)

Resultados

Comparación de la histología de VB1, VB2 y VB3 entre los grupos

La tasa de inflamación en VB1 fue significativamente mayor en el grupo de ENA (20% vs 0%, $p=0.013$)



Sin diferencia significativa entre grupos en el resto de parámetros analizados

	ENA (n=15)	Sin ENA (n=45)	p
VB1			
Lesión del plexo vascular peribiliar	0	0	-
Hemorragia de la pared ductal	0	0	-
Arteriolonecrosis	0	0	-
Inflamación de la pared ductal	3 (20)	0	0.013
Necrosis mural	0	0	-
Lesión de las glándulas peribiliares profundas (GPBP)	1 (6.7)	2 (4.4)	1.000
VB2			
Lesión del plexo vascular peribiliar	2 (13.3)	4 (8.9)	0.634
Hemorragia de la pared ductal	0	1 (2.2)	1.000
Arteriolonecrosis	0	0	-
Inflamación de la pared ductal	2 (13.3)	11 (24.4)	0.485
Necrosis mural	1 (6.7)	6 (13.3)	0.668
Lesión de las GPBP	3 (20)	5 (11.1)	1.000
VB3			
Lesión del plexo vascular peribiliar	0	1 (2.2)	1.000
Hemorragia da parede ductal	4 (26.7)	9 (20)	0.711
Arteriolonecrosis	0	0	-
Inflamación da la pared ductal	2 (13.3)	8 (17.8)	1.000
Necrosis mural	0	4 (8.9)	0.562
Lesión de las GPBP	1 (6.7)	7 (15.6)	0.663



Discusión

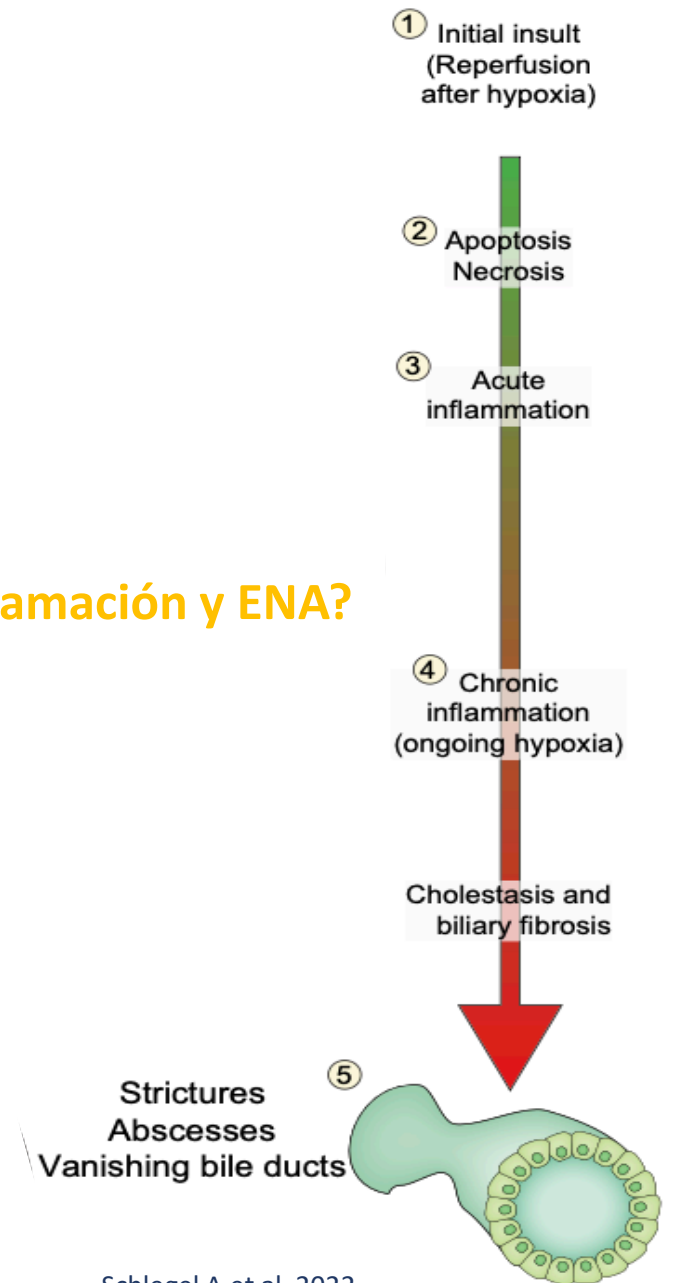
VB2 – efecto acumulativo de la lesión por isquemia fría, por isquemia caliente y por la reperfusión

- % de lesión histológica de VB2>VB1
- % de inflamación en el grupo ENA VB1>VB2

Sin embargo, la lesión histológica de VB2 (incluida la inflamación), al contrario de lo esperado, no está asociada con el desarrollo de ENA

**¿Valorar la asociación entre inflamación de VB1 y ENA?
(N=3)**

¿Inflamación y ENA?



Discusión

> [J Hepatol](#). 2014 Jun;60(6):1172-9. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.010. Epub 2014 Feb 19.

Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures

Sanna op den Dries¹, Andrie C Westerkamp², Negin Karimian², Annette S H Gouw³, Bote G Bruinsma⁴, James F Markmann⁵, Ton Lisman², Heidi Yeh⁵, Korkut Uygun⁴, Paulo N Martins⁵, Robert J Porte⁶

Follow-up 17 meses

Lesión de las GPBP, lesión del plexo vascular peribiliar y necrosis mural son significativamente más graves en los injertos que desarrollaron ENA (VB1 – antes de la reperusión)



Más casos de lesión histológica de VB

- TIF más largo
TIF 407 vs 327 min (TIF 0 220 min)
- Inclusión de donantes a corazón parado

Conclusiones

- En nuestro Centro la tasa de incidencia de ENA es del 25% (*follow up* – 65.3 meses)
- Durante la IF del injerto ya existe una lesión histológica de la VB
- La **inflamación de la VB durante la IF** (VB1) se asocia con el desarrollo de ENA
- La lesión histológica de la VB tras la reperfusión del injerto (VB2) y de la VB del receptor no se asocia con el desarrollo de ENA

Conclusiones

¿Es el daño histológico de la vía biliar un factor predictivo para el desarrollo de estenosis biliares no anastomóticas después del trasplante de hígado?



Baja incidencia de lesión histológica de la VB del injerto

Tiempo de isquemia fría corto



Muchas gracias

mariajoaoamaral@hotmail.com