



29º CONGRESO

SETH A Coruña

15-17 noviembre 2023

Palexco



¿Cuándo contraindicamos en casos de comorbilidad? Visión del hepatólogo

Javier Bustamante

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Hospital Universitario Cruces

Escenario *clásico** del trasplante hepático

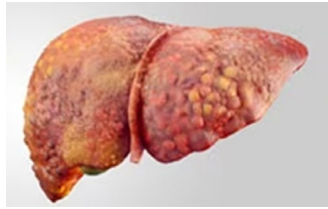
- **Edad < 65 años**
 - **Indicaciones conservadoras**
 - HCC con Criterios de Milán
 - VHC: idoneidad para interferón
 - MASLD infrecuente
 - **Contraindicaciones bien definidas**
 - HCC > Milán
 - Child/MELD extremo/ACLF
 - Hepatitis alcohólica
 - Cirugía no estándar
 - Comorbilidades
 - **Perfil psicosocial favorable**
 - **Adicciones controladas y *certificadas***
- **Lista de espera larga**
 - **Donantes *premium***

* Antes de 2015

Escenario actual del trasplante hepático

- **Avances médicos y quirúrgicos**
 - Hepatología
 - Cirugía, Anestesia, U.Críticos,...
 - Preservación órganos
 - Inmunosupresión
 - Fármacos antiinfecciosos
 - VHC, VIH y otros
 - Neoadyuvancia HCC
 - Terapias mínimamente invasivas
 - TAVI, stents, Mitraclip,...
- **Disminución listas de espera**
 - ↑ Donantes (DCD y otros)
 - ↓ Indicaciones VHC

- **Edad hasta 75 años**
- **Indicaciones expandidas**
 - HCC crit.ampliados / downstaging
 - Indicaciones oncológicas no-HCC
 - HTPP
 - ACLF
 - Hepatitis alcohólica
- **Comorbilidades**
- **Cirugía sin límites técnicos**
- **Very Extended Criteria Donors**
- **Relativización adicciones y barreras psicosociales**

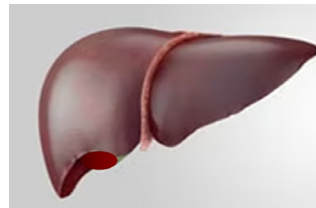


Riesgos intrínsecos

- Indicación
- Donante
- Cirugía mayor
- Complicaciones médicas

Riesgos añadidos

- Expansión límites TH
 - Comorbilidades
 - Edad
 - Fragilidad
 - Hábitos
- } No modificables por el trasplante



Beneficio de supervivencia
Calidad de vida (QALY) ↓

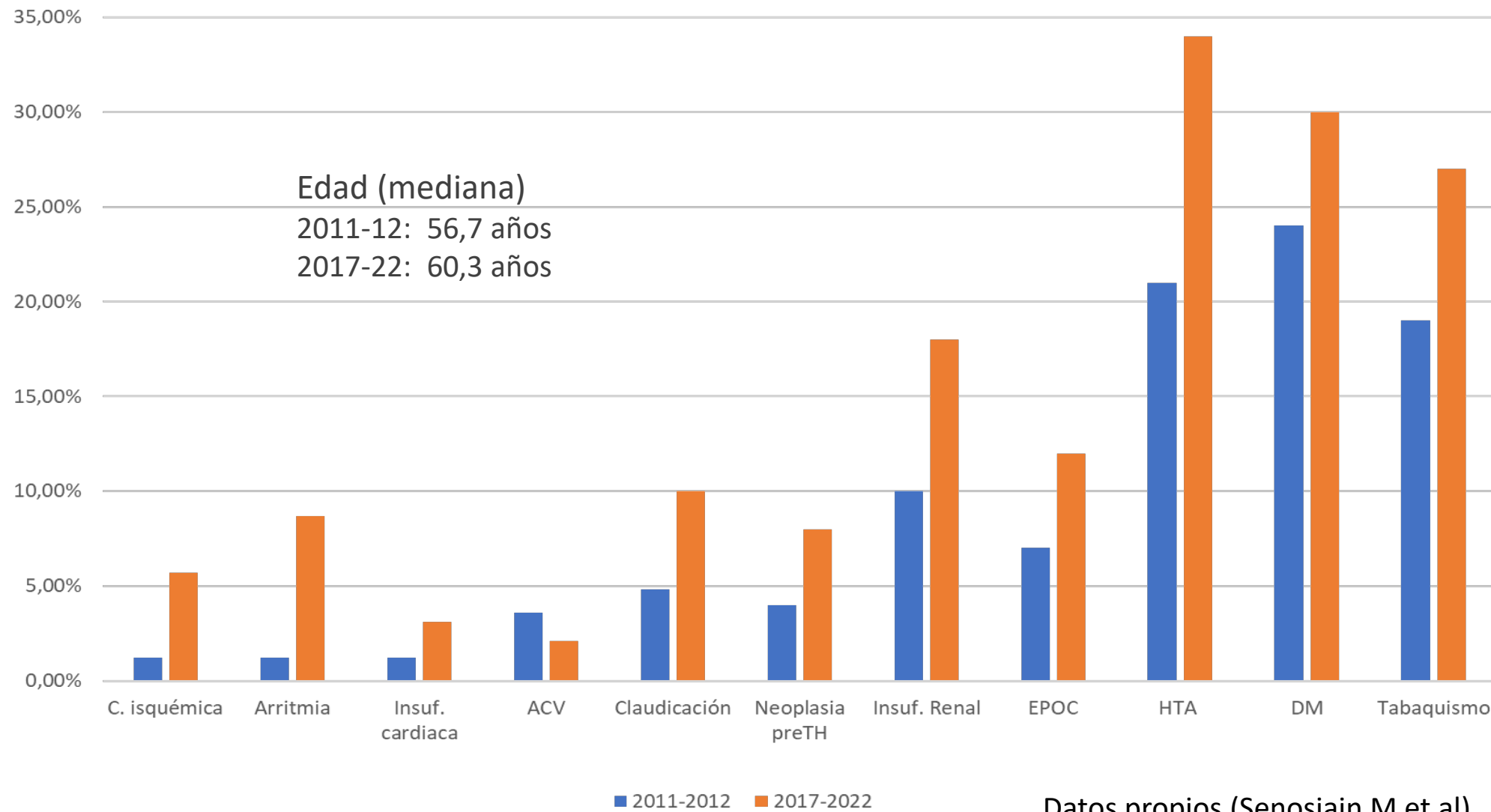


Comorbilidad(es)

Condición(es) médica(s) coexistentes en un paciente, independientes de la enfermedad o trastorno primario

Comorbilidades pretrasplante en el País Vasco

Comorbilidades pretrasplante HU Cruces 2011-2012 ↔ 2017-2022



Datos propios (Senosiain M et al)

Comorbilidades pretrasplante en España

Estudio HEPA_TIC (2019 – en curso)

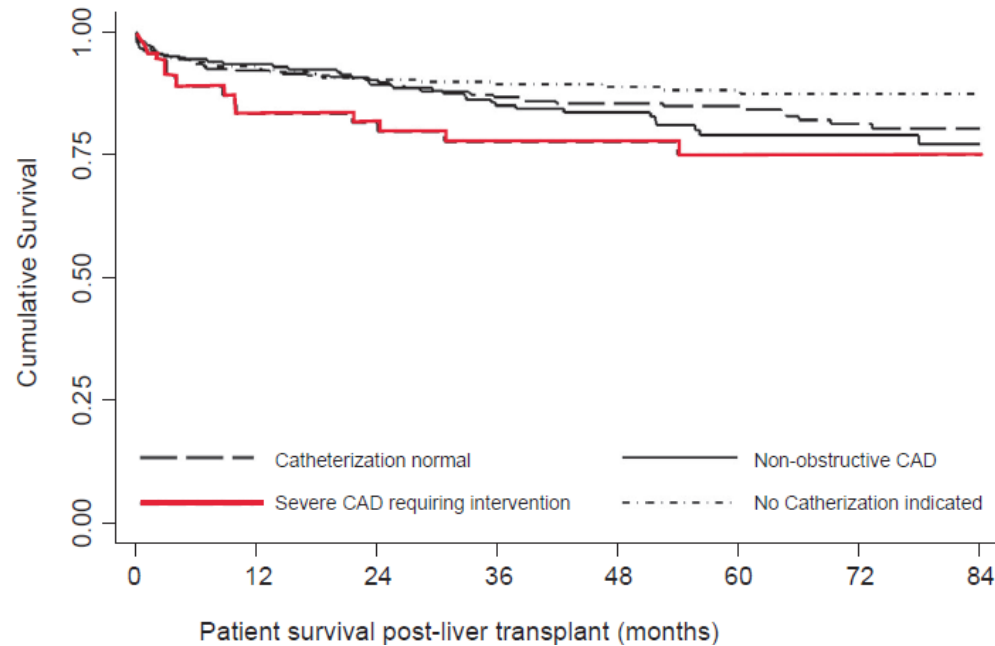
n = 1115

Arterial Hipertension	374 (33.5%)	Trombosis	167 (15.0%)
Obesity	339 (30.4%)	COPD	120 (10.8%)
Diabetes	322 (28.9%)	Obstructive sleep apnea	42 (3.8%)
Dislipemia	272 (24.4%)	Heart failure	21 (1.9%)
Metabolic Sd.	230 (20.6%)	Atrial fibrillation	50 (4.5%)
Hiperuricemia	189 (16.9%)	Connective tissue disease	24 (2.2%)
Renal disfunction	153 (13.7%)	Number of comorbidities	0 98 (8,7%)
Cardiovascular Disease	130 (11.7%)		1 271 (24,3%)
Smoking	647 (58.0%)		2 245 (21,9%)
Non hepatic malignancy	62 (5.6%)		>2 501 (45,1%)

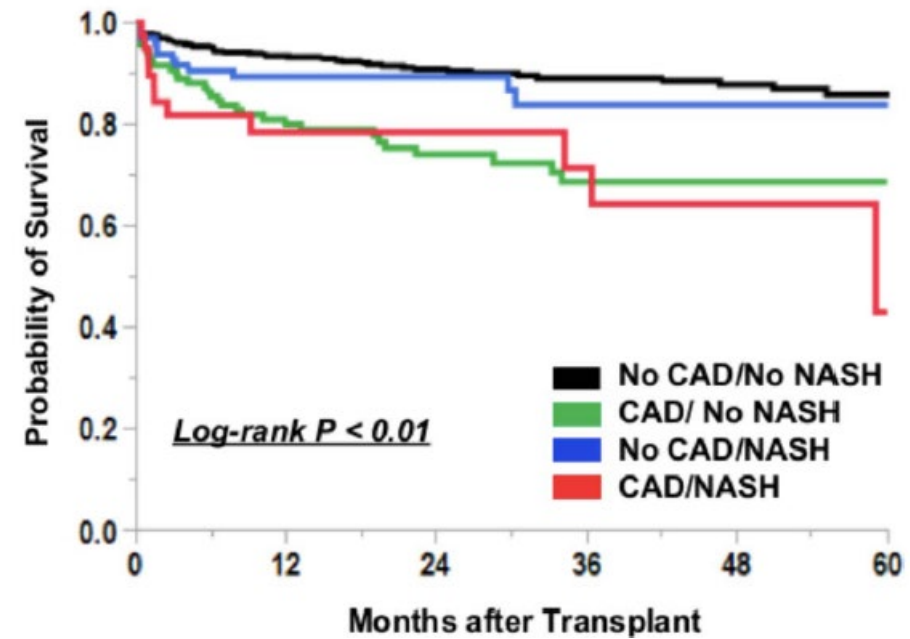
Salcedo M, Serrano T, et al, ILC 2023

Enfermedad coronaria pretrasplante

- **Enfermedad coronaria asintomática en cirróticos: 5-27%**
 - Cirróticos con FRV requieren screening enf. coronaria silente (CACS + CCTA vs. cateterismo)
 - Indicación de revascularización \approx 10%
- **Supervivencia postrasplante cirróticos revascularizados \approx cirróticos con bajo riesgo CV**
...excepto enfermedad coronaria silente asociada a MASLD/MASH



Kutkut H et al, Hepatology 2020



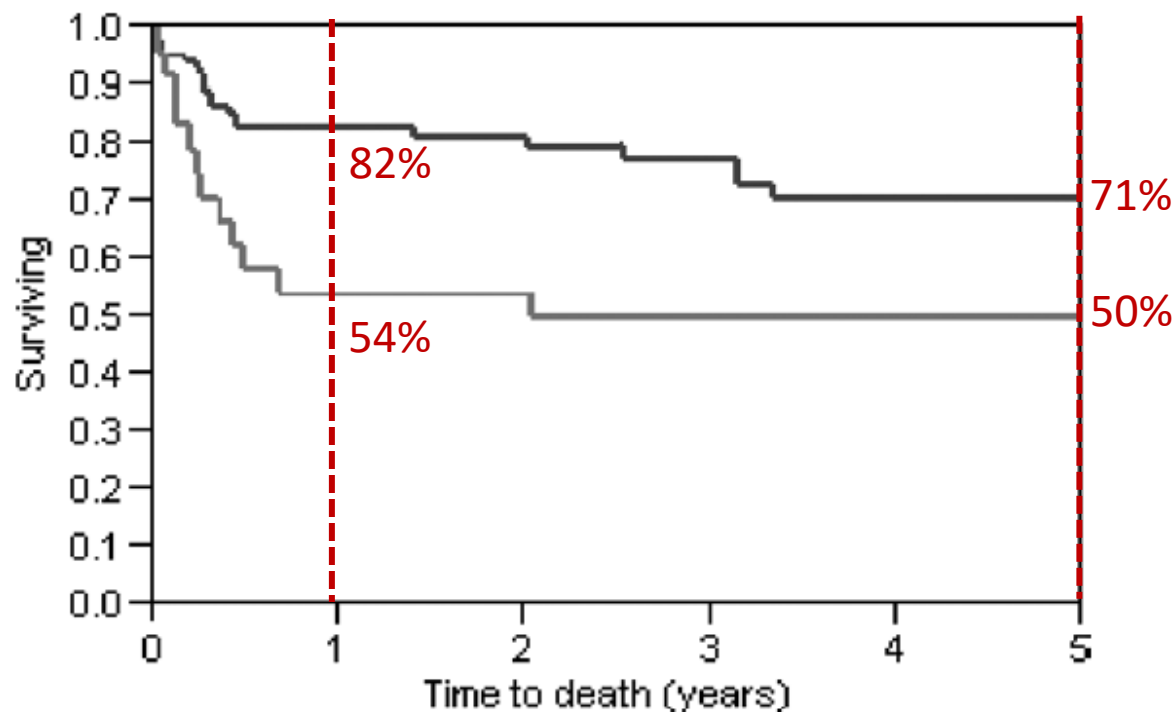
Reznicek E et al, Transplantation 2023

Disfunción miocárdica subclínica

Cardiomiopatía cirrótica: prevalencia 20-50 %

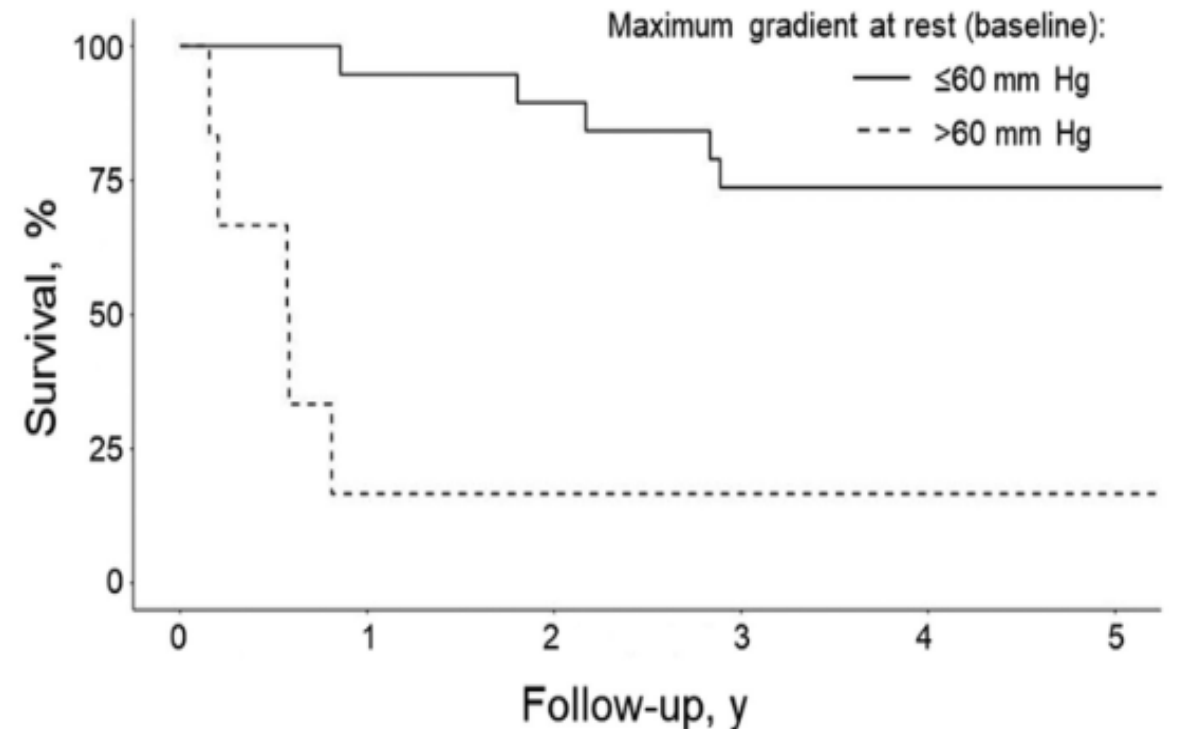
Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: prevalencia 0,6 %

Disfunción diastólica VI



Dowsley TF et al, Transplantation 2012

Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva



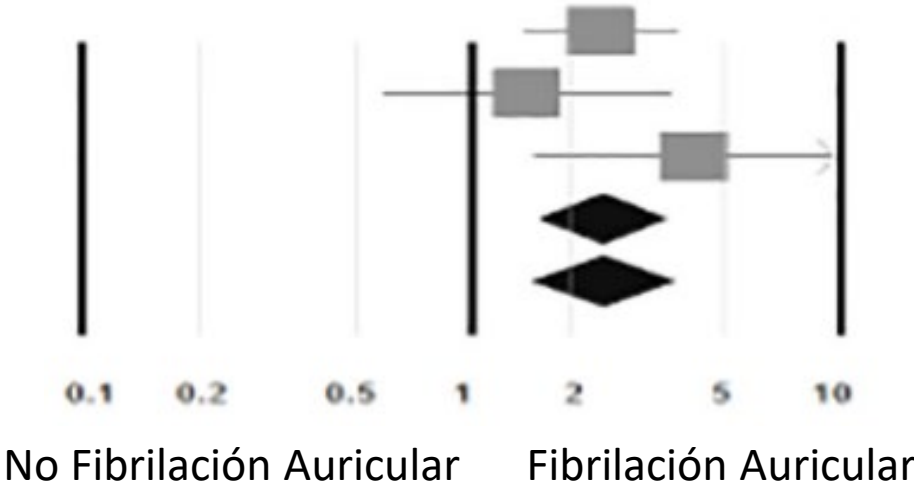
Pai SL et al, Clin Transpl 2021



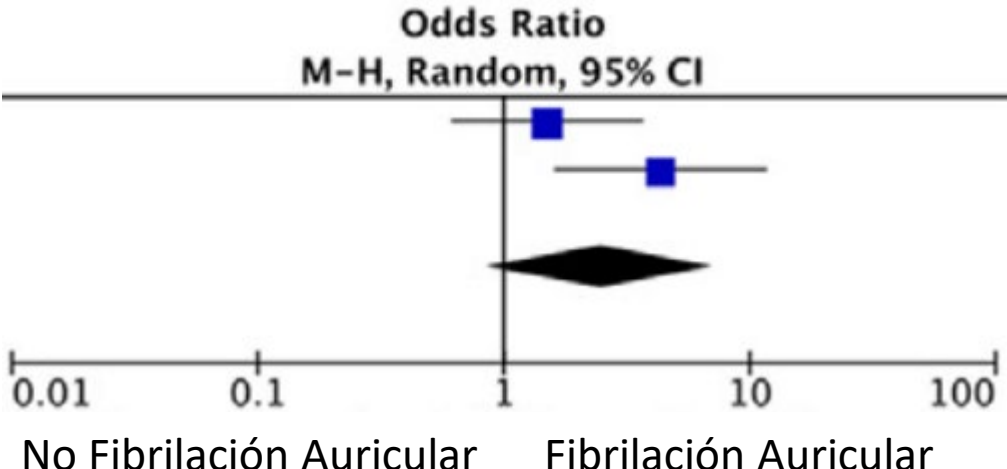
Fibrilación auricular pretrasplante

Fibrilación auricular en candidatos TH: 5%

Mortalidad: OR 2,3



Compl. cardiovasculares: OR 5,1



Molinari M, Transpl Reviews 2019
Chokesuwattanaskul R, WJH 2018
Zheng So W, Dig Liv Dis 2022

Otras enfermedades vasculares pretrasplante

Datos en población general (no datos específicos en candidatos TH)

Enfermedad arterial carotídea asintomática

- **Riesgo ACV:** 2-3% anual
- **Mortalidad:** 12% a 5 años

American College of Cardiology 2015
Aboyans V, Eur Heart J 2018

Accidente isquémico transitorio

- **AIT tratados:** riesgo ACV 90 días: 4 %
riesgo ACV 1 año: 5 %
riesgo ACV 5 años: 10-30 %
- **Mortalidad:** 20-30 % a 5 años

Gattellari M, *Stroke* 2011
TIAregistry.org
Panuganti KK, 2023

Enfermedad arterial periférica

- **Marcador de enfermedad polivascular**
- **Riesgo de otros eventos CV (IAM/ACV):** 2-3x
- **Claudicación intermitente:** - Eventos CV no fatales: 20% a 5 años
- Mortalidad: 15-30% a 5 años

Hirsch A, *Circulation* 2009
Aboyans V, Eur Heart J 2018

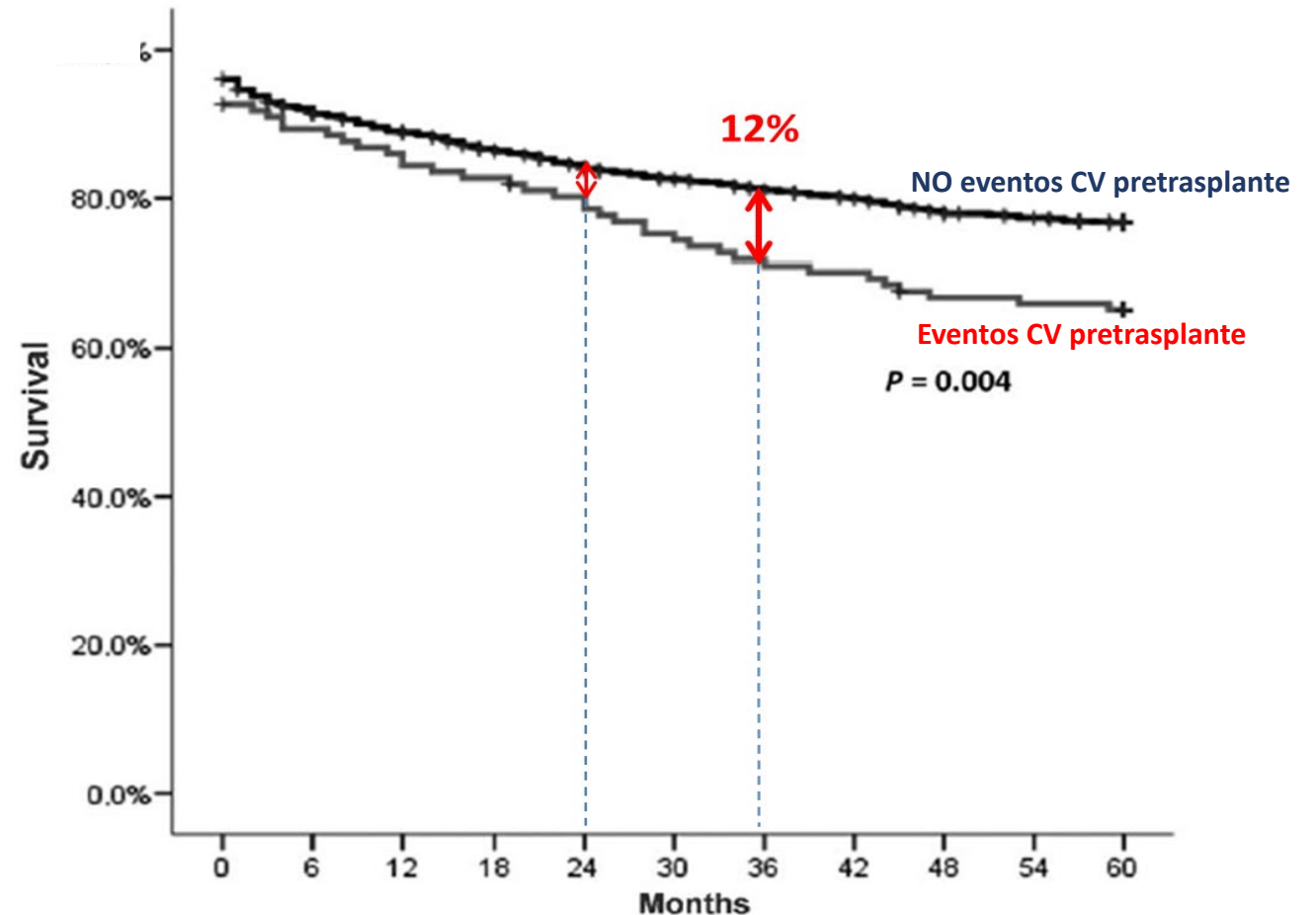
Impacto de los eventos cardiovasculares pretrasplante

Cardiovascular Morbidity and Mortality After Liver Transplantation

D'Avola et al. Liver Transpl 2017

Serie española

- 1819 pacientes
- 40% eventos CV en el 1º año
 - Mortalidad 62%
- Eventos CV mayores: 10% a 5 años
- 3ª causa de mortalidad postTH

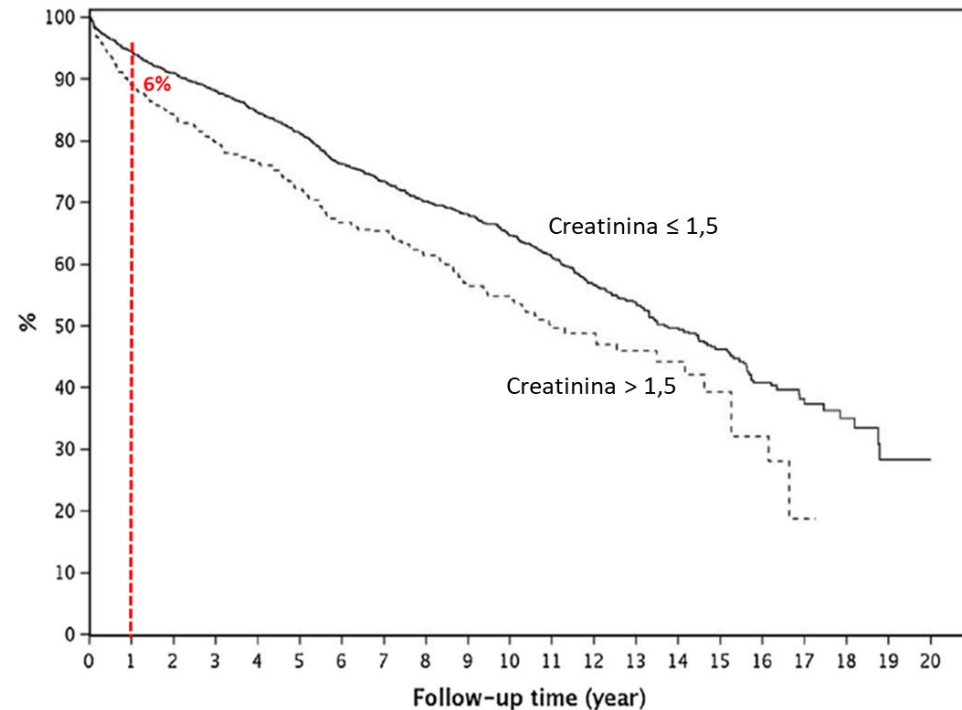


Disfunción renal pretrasplante

Serie EEUU

2871 pacientes (periodo 2008-2018)

Disfunción renal: Cr >1,5; eGFR >35<59 ml/min/1,73 m²)



Disfunción renal pretrasplante

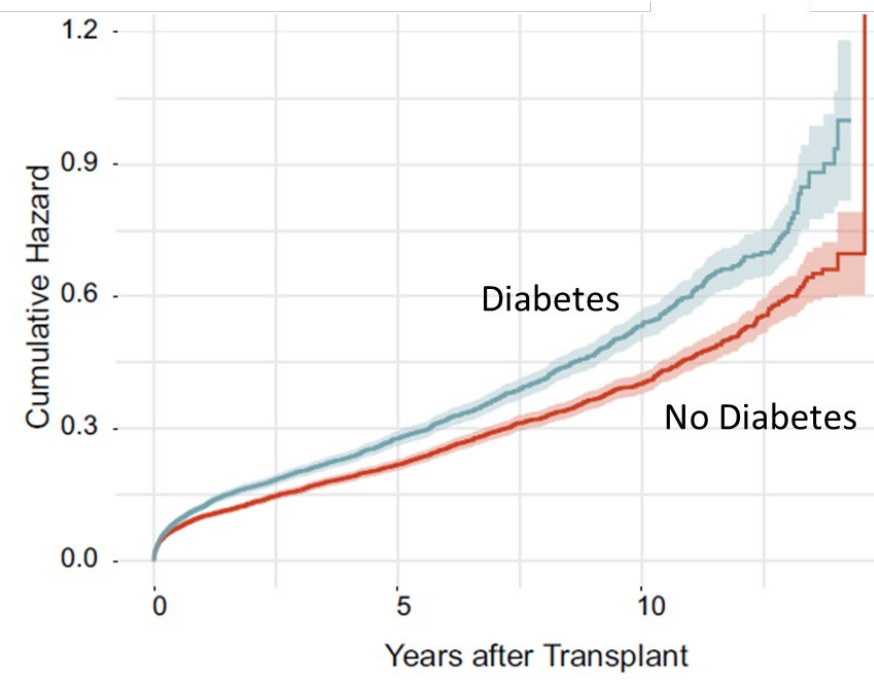
- Deterioro función renal postrasplante
- ↑ Trasplante renal (NAFLD > ALD)
- Mortalidad (NAFLD > ALD)

Diabetes pretrasplante

Registro UNOS

14575 pacientes (2005-2019)

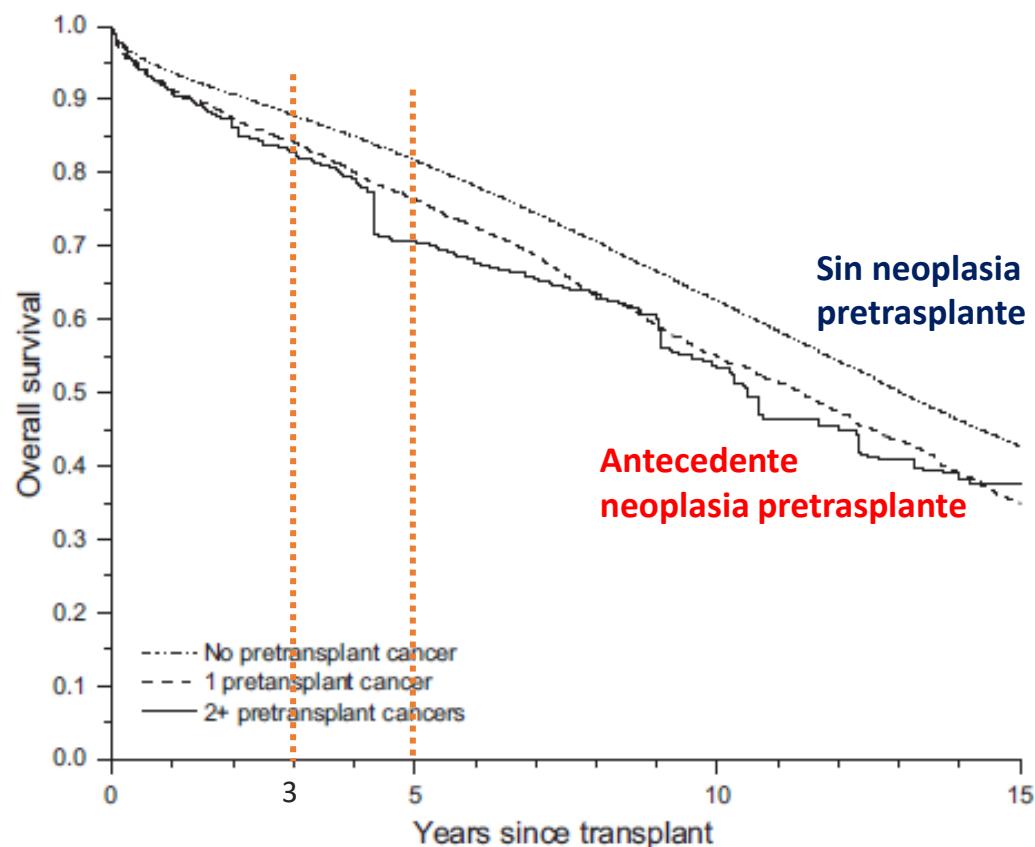
→ DM = 6324



Diabetes preTH

- ↑ mortalidad tardía
- ↑ mortalidad cardiológica y renal

Neoplasia no hepática pretrasplante (en remisión)



**Registro SRTR (1995-2017): 312000 pacientes
13000 pacientes con neoplasia pretrasplante (4%)**

- **Mortalidad global postrasplante: HR 1,19**
 - ↑ mortalidad a partir del 3^{er} año
- **Mortalidad cáncer-específica: HR 1,9**
 - ↑ mortalidad: melanoma, Ca pulmón, mieloma
 - Neoplasia *de novo* > recurrencia

Hart A et al, Am J Transpl 2023

Salcedo M et al, Transplantation 2022

Comorbilidades pretrasplante hepático

Datos específicos preTH

- Cardiopatía isquémica
- Cardiomiopatías
- Fibrilación auricular
- Diabetes
- Insuficiencia renal
- EPOC
- Cáncer no hepático (neoplasias comunes)
- VIH
- Obesidad / sdr. metabólico
- Tabaquismo
- Otras adicciones

Datos aislados preTH

- Valvulopatías
- Otras arritmias
- Aneurisma Aórtico
- Trombosis
- SAOS
- Depresión

Sin datos preTH

- Enfermedad polivascular
- ACV/AIT
- Claudicación intermitente
- Esclerosis múltiple
- Epilepsia compleja
- Otras enf. neurológicas
- Sdr mielodisplásicos
- GMSI
- Paget
- Cáncer no hepático (neoplasias raras)
- Neumopatias intersticiales
- Lupus ES y otras colagenopatías
- Pseudotumor inflamatorio
- Esquizofrenia
- Etc.....



Morbilidad dependiente de la hepatopatía

Fragilidad (fenotipo cirrótico): síndrome biológico sistémico relacionado con la disminución de la reserva fisiológica provocada por la hepatopatía

- Disregulación sistemas fisiológicos
- Sarcopenia
- Desnutrición

↑ Vulnerabilidad

Fragilidad (fenotipo cirrótico)

The association between post-LT sarcopenia and mortality is controversial, with some studies showing a significant association¹¹⁰

Datos EEUU

- Cirrótico frágil ≈ 20-50%
- Sarcopenia ≈ 40-70%

Predictor de complicaciones y morbilidad postrasplante
Asociación con mortalidad pre/postrasplante
LE larga → beneficio prehabilitación en LE

Laube R, Liver Int 2018

Datos España

- Cirrótico frágil 21%
- Sarcopenia -

Predictor de complicaciones y morbilidad postrasplante
NO asociado con mortalidad pre/postrasplante
LE corta → beneficio de prehabilitación no demostrado

Puchades L, JHEP Rep 2023

Fragilidad no debe ser utilizada como criterio principal para contraindicar trasplante



Edad

Edad biológica: concepto fisiológico del estado del envejecimiento que se correlaciona con el estado funcional de los órganos

Edad cronológica: edad real a partir del nacimiento

¿Qué es “edad avanzada” en el candidato a trasplante hepático?

TABLE 1.

Consensus recommendations for the expansion of liver transplant indications in Spain

	Recommendations	GRADE	Ref.
1. Recipient's age			
1.1	Recipient's age should not be a formal contraindication for LT, as this would pose an ethical concern.	1B	6-8
1.2	The following statements have been agreed unanimously by the consensus panel: Recipient's aged <70 y is the current standard of care in LT. Recipient's aged 70–75 y requires an exhaustive evaluation of comorbidities. LT should be strongly discouraged in recipients older than 75 y. There is no scientific evidence to support survival benefit of LT in these patients.	1C	9
1.3	Comorbidities and frailty should be evaluated by validated score systems such as the <i>Charlson comorbidity index</i> , the <i>UCLA frailty score</i> , and <i>liver frailty</i> , respectively.	2C	10-13
1.4	Pretransplant workup in older patients should emphasize on cardiovascular assessment and screening of cancer.	1B	6,7,14
1.5	Older donors could be allocated to older recipients.	2C	15-17

Trasplante hepático en candidatos ≥ 70 años

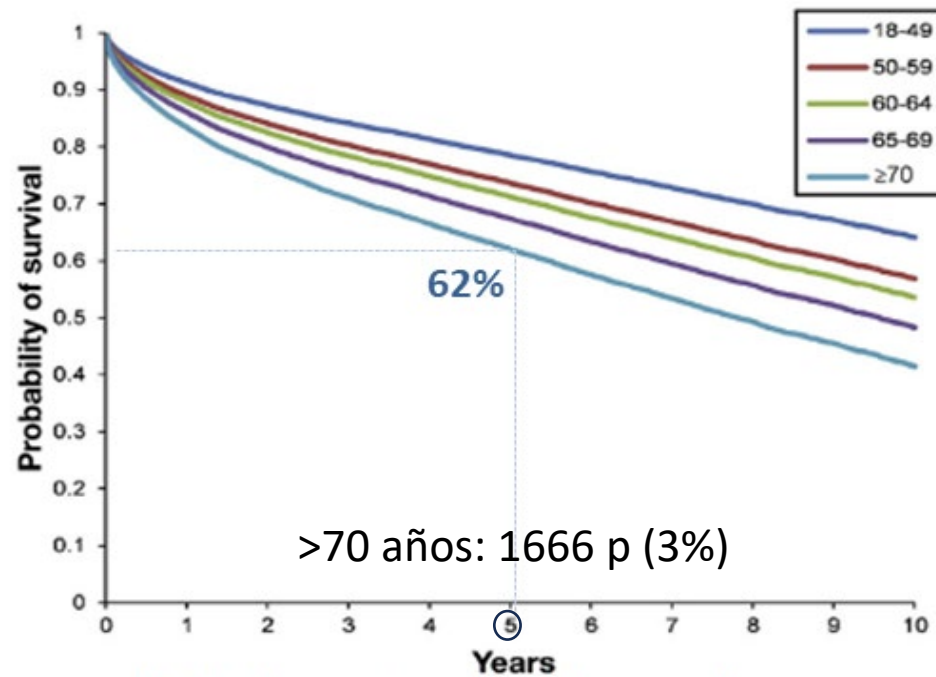
Pretrasplante: drop-out = (\uparrow exclusiones en screening)

Postrasplante: resultados inferiores, pero se mantiene beneficio de supervivencia

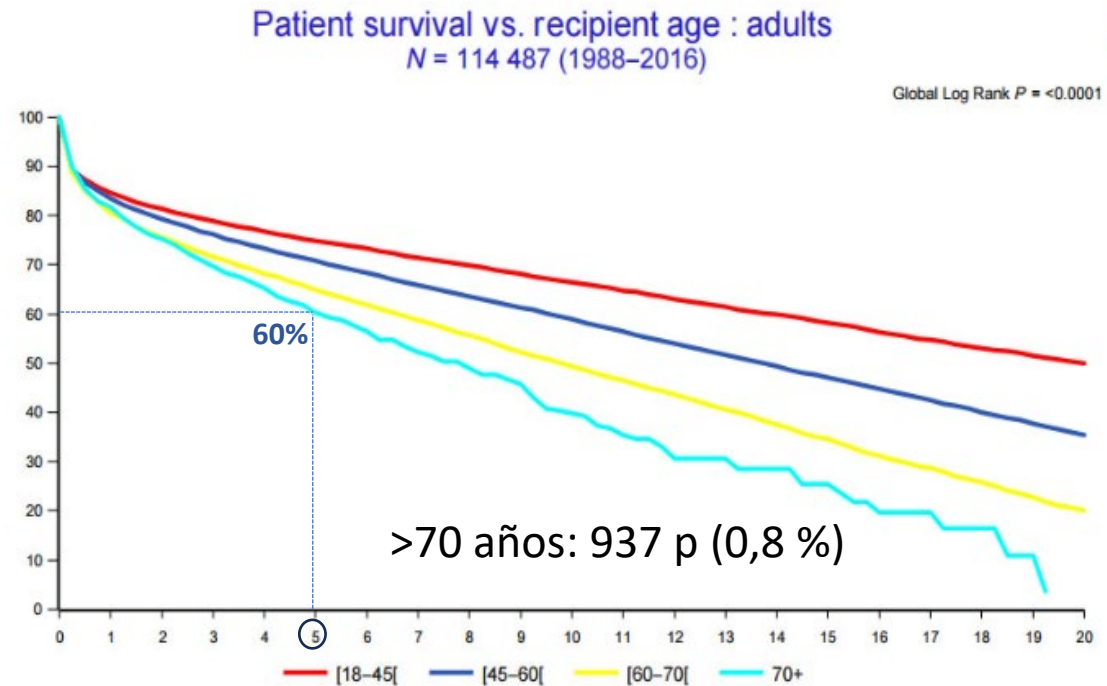
Favorable: ♀, HCC, MELD bajo

Desfavorable: ♂, MELD alto, obesidad, DM, fragilidad

UNOS 2002-2014



ELTR 1988-2016



Edad 70-75 años en pacientes seleccionados no contraindica *per se* el trasplante

AASLD 2015
EASL 2015
Consenso SETH 2019



¿Cómo evaluamos el impacto conjunto de comorbilidades, edad y fragilidad?

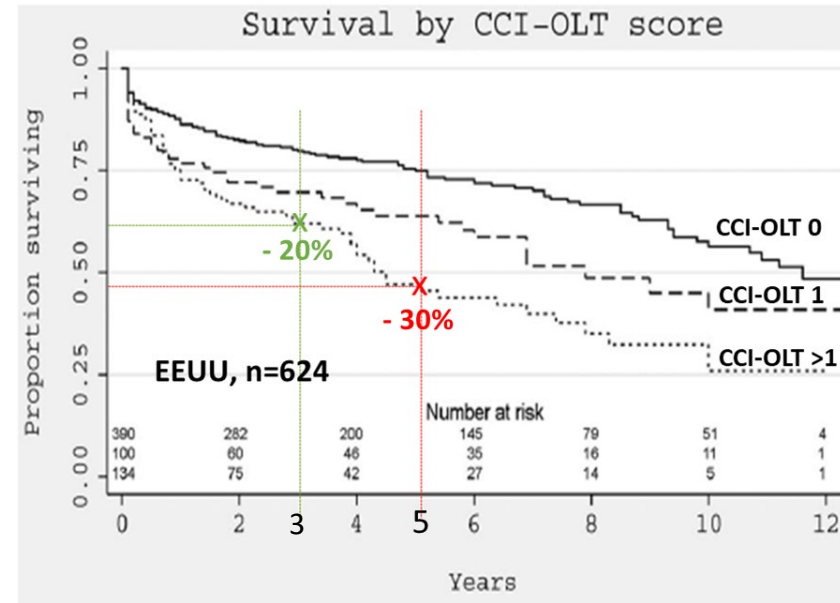
Charlson Comorbidity Index en trasplante hepático (CCI-OLT)

CCI-OLT

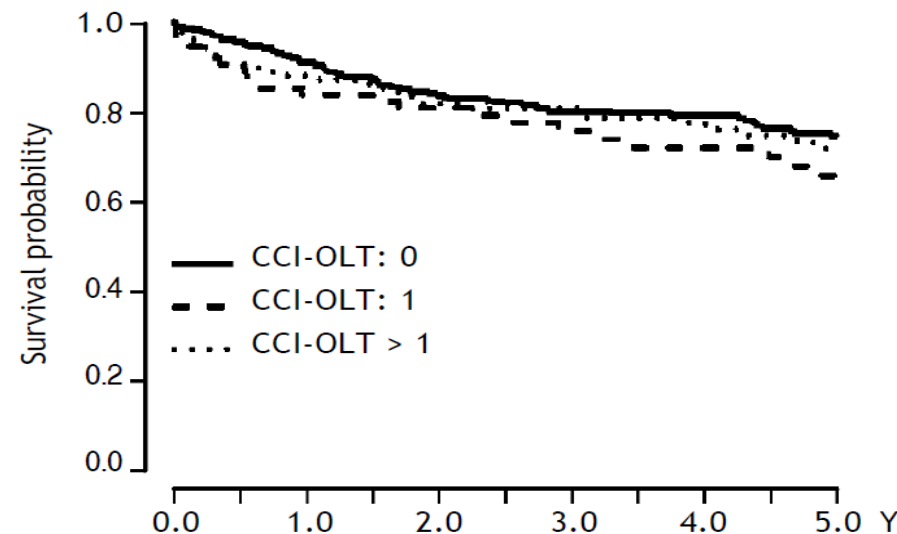
Enfermedad cardiovascular	
• Enfermedad coronaria	2 puntos
• Vasculopatía periférica	1 punto
• ACV	1 punto
Insuficiencia cardíaca	2 puntos
Diabetes	1 punto
Neumopatía crónica	3 puntos
Insuficiencia renal	2 puntos
Neoplasia extrahepática	1 punto
Conectivopatía	2 puntos

CCI-OLT SCORE

0 puntos
1 punto
>1 punto

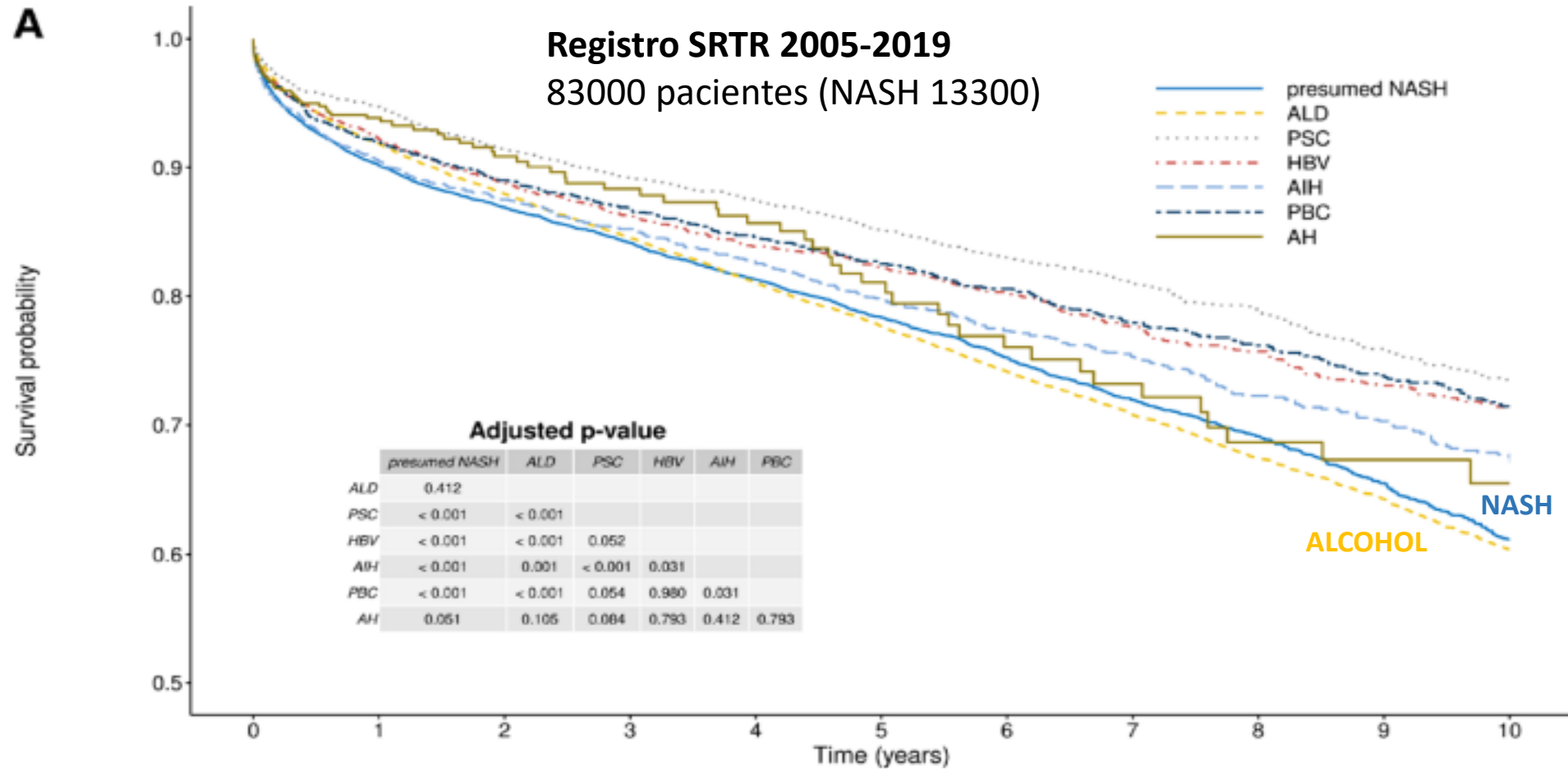


Volk et al, Liver Transpl 2007



Cardoso et al, Ann Hepatol 2015

Trasplante en hepatopatía por MASLD/MASH



CCI-OLT	
Enfermedad cardiovascular	2 puntos
• Enfermedad coronaria	1 punto
• Vasculopatía periférica	1 punto
• ACV	1 punto
Insuficiencia cardiaca	2 puntos
Diabetes	1 punto
Neumopatía crónica	3 puntos
Insuficiencia renal	2 puntos
Neoplasia extrahepática	1 punto
Conectivopatía	2 puntos

- P-SOFT
- UCLA FRS
- LTRS

- DACOLT

CCI-OLT: utilidad modesta para la toma de decisiones

- Serie de referencia 1994-2005
 - Pacientes jóvenes, escasa comorbilidad
 - ¿VHC?
- C stat: 0,6
- Inadecuada selección y ponderación de variables
- Validación externa: datos contradictorios

Otros scores

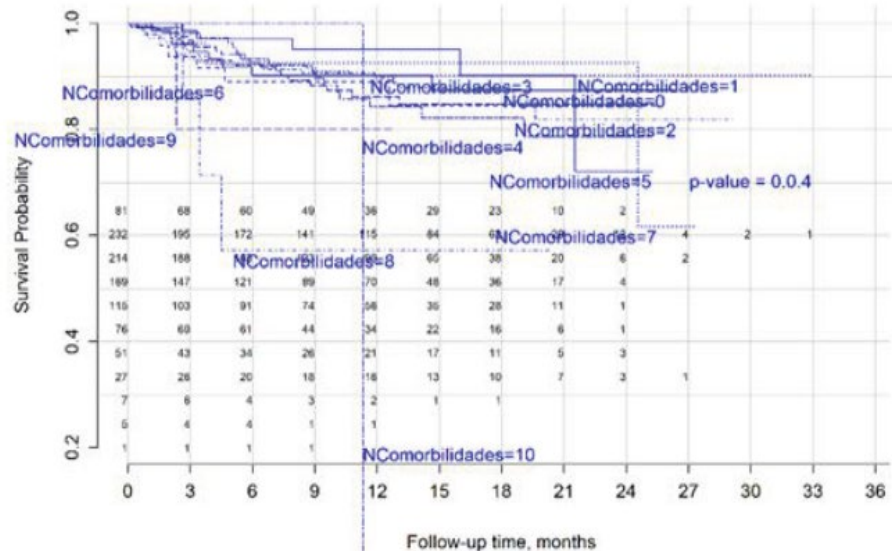
- Incluyen (algunas) comorbilidades
- Valoran mortalidad a 3 meses en candidatos con MELD alto
- Pendiente publicación

- **No disponemos de herramientas de estratificación de riesgo que integren comorbilidad/edad/fragilidad**
- **Nuestra capacidad para determinar el impacto de comorbilidades preexistentes en los resultados postrasplante es limitada**

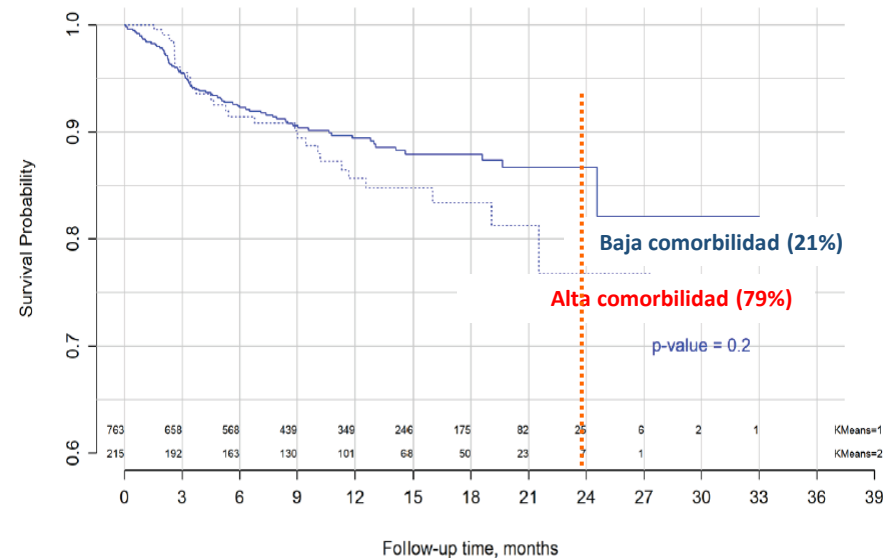
Comorbilidades y supervivencia postrasplante: HEPA_TIC

Estudio HEPA_TIC: herramienta estadística y de aprendizaje profundo para la optimización en la clasificación de los candidatos a trasplante hepático
Estudio multicéntrico prospectivo (18 UTH)

Supervivencia según número de comorbilidades

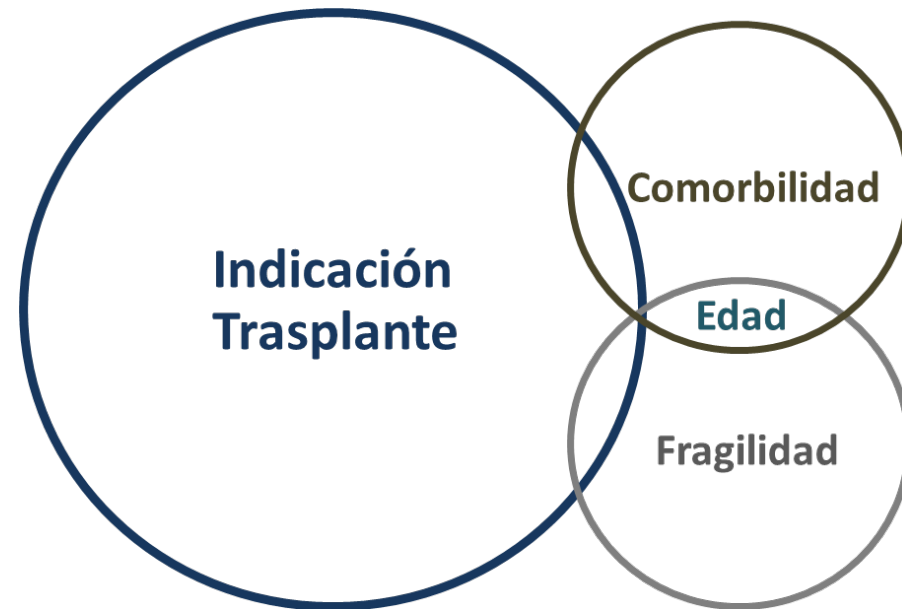


Supervivencia alta vs. baja carga de comorbilidades



Salcedo M, Serrano T, et al. ILC 2022

¿Cómo se decide la *trasplantabilidad* de estos pacientes?





Videncia vs. Evidencia

¿Cómo identificar candidatos *difíciles* con potencial beneficio de supervivencia ?

Receptor *robusto*
Indicación estándar
Donante estándar
Cirugía estándar

Donante ECD

Indicación expandida

Comorbilidad(es)

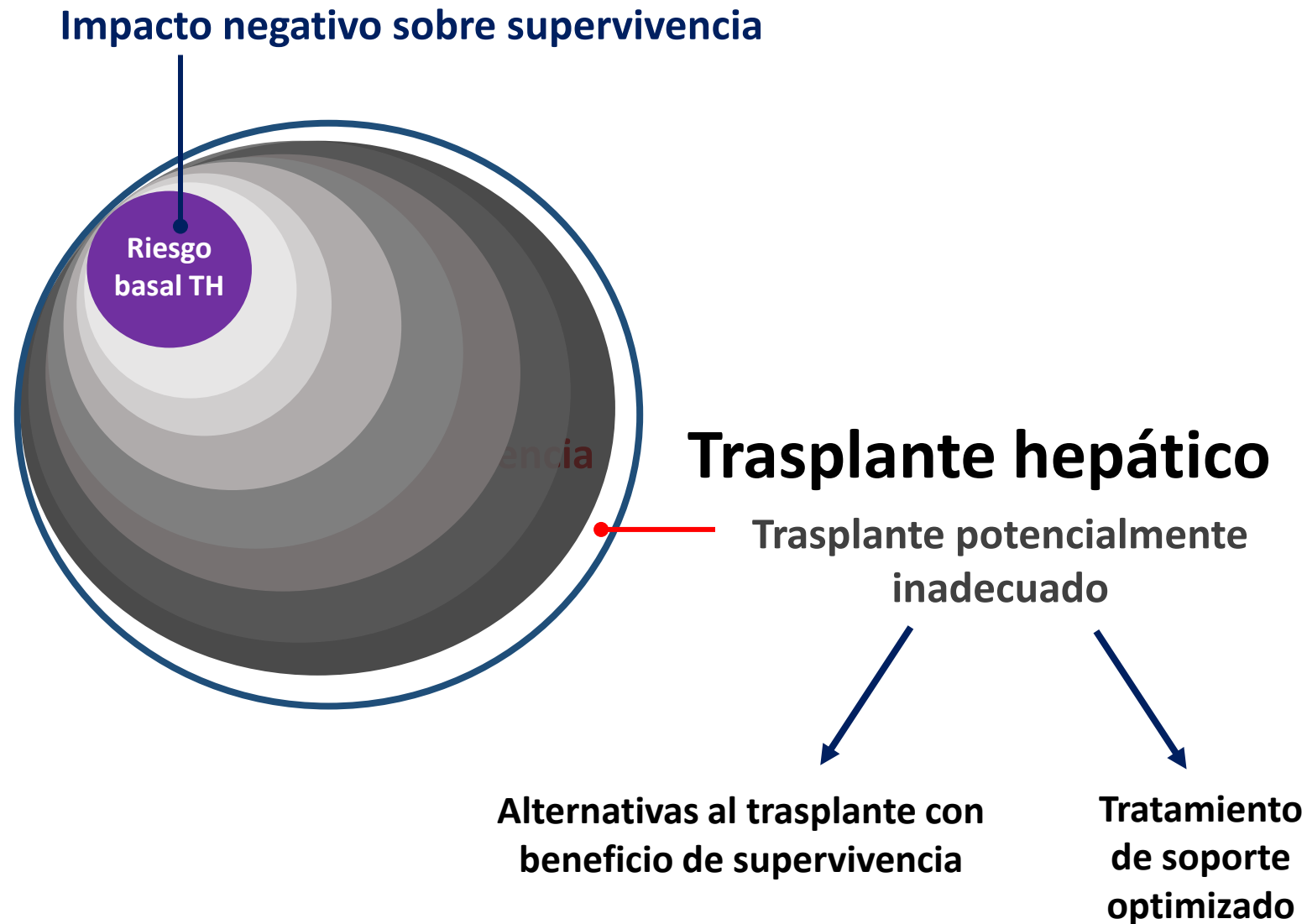
Complejidad técnica

- Hepática
- Abdominal

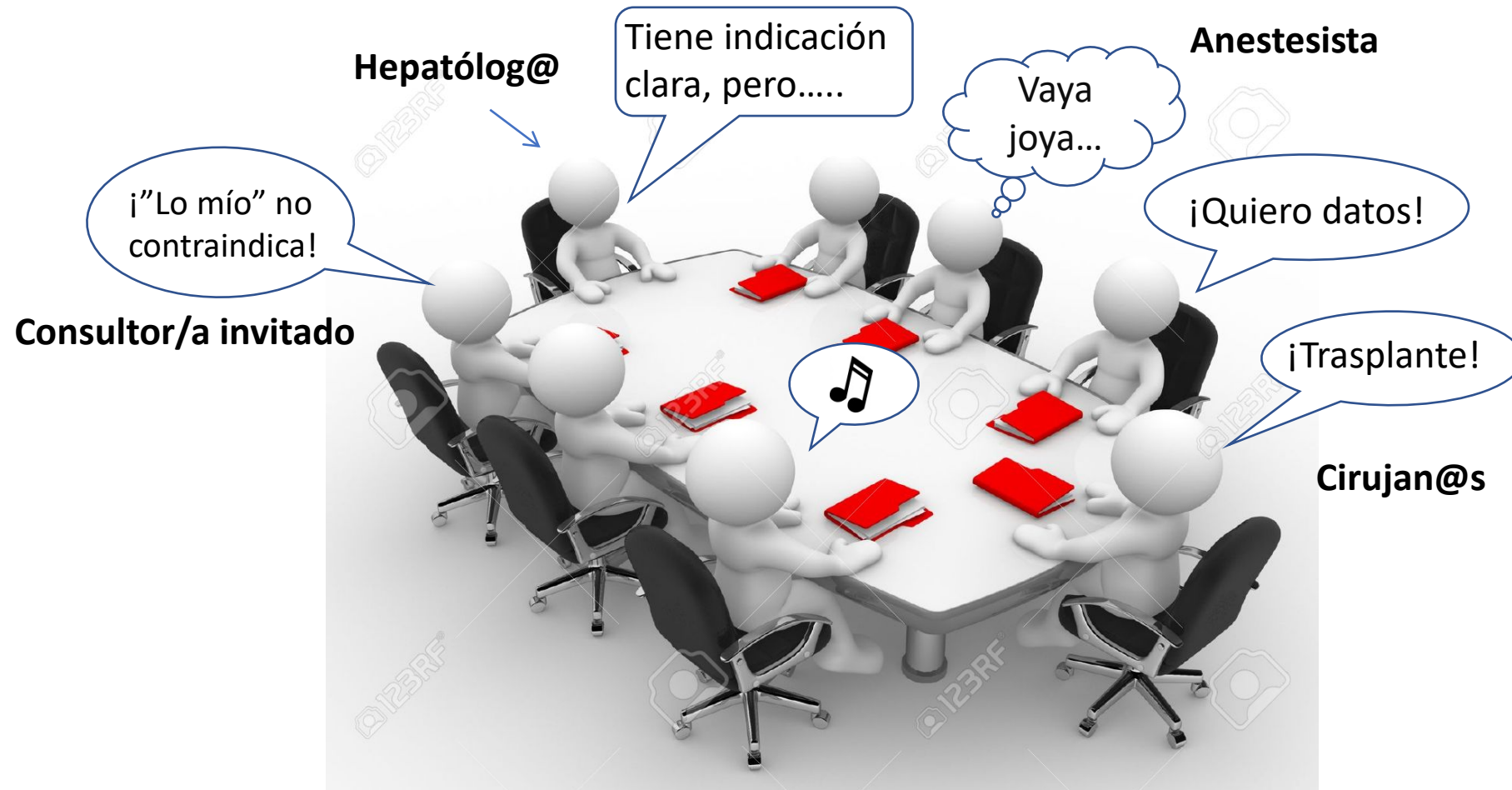
Hábitos desfavorables

Edad biológica/fragilidad

Soporte social escaso
Actitud indiferente



Comité multidisciplinario de trasplante hepático





Hospital Take ~~Home~~ Messages

- **El beneficio de supervivencia con calidad de vida es el criterio fundamental para la selección de candidatos, aunque su definición está plagada de incertidumbres éticas y metodológicas**
- La combinación de comorbilidades, edad avanzada, fragilidad e indicaciones expandidas, configura un *candidato difícil* cada vez más frecuente. Algunos de estos candidatos pueden tener un **beneficio significativo** con el trasplante, pero en otros casos el trasplante puede ser inadecuado en **términos de supervivencia y calidad de vida**.
- Nuestra capacidad para determinar el impacto de las comorbilidades preexistentes en los resultados postrasplante es limitada, dado que aún no se dispone de las herramientas adecuadas.
- Los **criterios de comorbilidad y/o fragilidad excesivas son heterogéneos y cambiantes** por lo que son imprescindibles más estudios prospectivos, comités multidisciplinares y “abogados del paciente” para determinar la idoneidad para trasplante.
- En el postrasplante se deben tratar proactivamente las comorbilidades para minimizar su impacto sobre la supervivencia a largo plazo
- En algunos pacientes con comorbilidades, edad avanzada y/o fragilidad otras **alternativas terapéuticas pueden aportar un beneficio comparable** al del trasplante

“Hacer predicciones es muy difícil, especialmente cuando se trata del futuro”

Niels Bohr

Premio Nobel de Física 1922



Supervivencia postrasplante en España: datos RETH (SETH-ONT)

Supervivencia	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años
Tx 1984-2003 (9691)	92.7%	88.8%	83.1%	75.3%	70.7%	59.7%	49.8%	40.4%
Tx 2004-2006 (2931)	95.8%	93.8%	87.5%	79.3%	74.1%	63.2%	52.5%	-
Tx 2007-2009 (3033)	96%	92.9%	87.1%	80.4%	74.4%	63.6%	52.1%	-
Tx 2010-2012 (2980)	96.3%	93.8%	87.8%	80.7%	75.8%	64.4%	-	-
Tx 2013-2015 (3021)	96.5%	94.4%	90.7%	85.5%	81.8%	-	-	-
Tx 2016-2018 (3305)	97.2%	96.2%	93%	87.3%	82.3%	-	-	-
Tx 2019-2021 (2930)	97.3%	96.4%	92.1%	86.1%	-	-	-	-

GLOBAL Wilcoxon Test $p < 0.01$

Comparaciones 2010-2012 vs 2004-06, 2007-09; 2013-2015 vs 20016-18 vs 2019-21: $p > 0.05$

RETH 2021

**Complicaciones
de la cirrosis**

Mejoran con trasplante

**Comorbilidades
Edad**

**No mejoran
con trasplante**

Fragilidad

**Puede mejorar
con trasplante**

**Otros: LE, donante,
complejidad Q, hábitos,...**

**Impacto pronóstico
impredecible**

Beneficio de supervivencia postrasplante

Supervivencia estimada con trasplante - [C + E + F + O]

vs.

Historia natural / Supervivencia con tratamiento alternativo

