

# Supervivencia post-trasplante hepático en pacientes con coinfección VIH-VHC. Resultados preliminares de un estudio multicéntrico español de casos y controles.



Torre-Cisneros J<sup>1</sup>, Rimola A<sup>2</sup>, Montejo M<sup>3</sup>, Castells L<sup>4</sup>, Meneu JC<sup>5</sup>, Rafecas A<sup>6</sup>, Blanes M<sup>7</sup>, Fortún J<sup>8</sup>, Miralles P<sup>9</sup>, Lozano R<sup>10</sup>, Cordero E<sup>11</sup>, Jiménez M<sup>12</sup>, Moreno A<sup>2</sup>, de la Rosa G<sup>13</sup>, Pérez I<sup>2</sup>, Miró JM<sup>2</sup>, y el Grupo de Estudio de TH en VIH.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; <sup>2</sup>Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona; <sup>3</sup>Hospital de Cruces, Barakaldo; <sup>4</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona; <sup>5</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; <sup>6</sup>Hospital de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona; <sup>7</sup>Hospital La Fe, Valencia; <sup>8</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid; <sup>9</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; <sup>10</sup>Hospital Lozano Blesa, Zaragoza; <sup>11</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; <sup>12</sup>Hospital Carlos Haya, Málaga; <sup>13</sup>Organización Nacional de Trasplante, Madrid

## Justificación

- La recurrencia de la infección por VHC tras el TH hepático es causa de pérdida del injerto y muerte.
- Estudios preliminares sugieren una supervivencia menor en los pacientes coinfectados VIH-VHC.

## Objetivos

- Estudiar la supervivencia a los 5 años y los factores pronósticos de mortalidad en la cohorte española de TH coinfectados

## Pacientes y Métodos

- Estudio prospectivo de 84 pacientes coinfectados que recibieron un trasplante hepático (2002-06).
- Análisis de variables predictoras de mortalidad pre-TH: VIH (estadío, recuento CD4, carga viral VIH, TARV) y Hepatopatía (MELD, Child); variables del donante y de la intervención; variables Post-TH.
- Los mismos protocolos de inmunosupresión y profilaxis que los pacientes VIH negativos

## Criterios de Indicación Trasplante\*

- Hepatopatía: Los mismos que en VIH negativos.
- VIH:
  - Clínicos:** no eventos C previos (CDC, 1993) excepto TBC, candidiasis y PDP; y,
  - Immunológicos:** recuento pre-TH CD4 >100 cel./mm<sup>3</sup>; y,
  - Viroológicos:** carga viral VIH negativa o, si es detectable, que exista posibilidad de suprimirla post-TH.
- Añadición: A) No consumo de heroína o cocaína >2 años; B) No consumo alcohol >6 meses.

\* Miró JM et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23:353-362

## Casos & Controles (relación 1:3)

- Casos (pacientes coinfectados VHC + VIH)
  - 84 pacientes consecutivos que recibieron un TH entre 2002-2006 y que fueron seguidos hasta 2007.
  - Base de datos FIPSE TH-HIV-05-GESIDA 45-05.
- Controles (pacientes mono infectados)
  - 252 pacientes que recibieron un TH
  - Criterios de selección: mismo sitio, edad (±12 años), sexo, años de TH (±1 año), presencia de coinfección VHB y carcinoma hepatocelular.
  - Base de datos de la Sociedad Española de Trasplante Hepático.

## Análisis Estadístico

- Análisis de regresión de Cox con variable dependiente "tiempo hasta muerte". Análisis multivariable incluyendo variables con P<0.10 en el análisis univariable.
- Análisis de supervivencia usando el método de Kaplan-Meier comparando los grupos el log-rank test.
- En el análisis se utilizó el programa SAS versión 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) y el nivel de significación se estableció en 0.05 (two-sided).

Figura 1: Cohorte FIPSE (2002-07) (N=116\*)

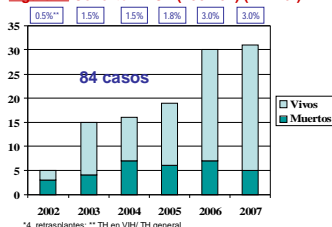


Tabla 1: Principales características & evolución

	VIH+VHC N=81	VHC N=243
Sexo Varón	78%	78%
Edad (años)*	42	46
Coinfección VHB	16%	16%
CHC**	8%	8%
Seguimiento (años)*	2.6	2.6
Retrasplante	4 (5%)	12 (5%)
Muerte	29 (36%)	51 (21%)

\*Mediana \*\* Carcinoma Hepatocelular

### Agradecimientos

FIPSE, GESIDA/SEIMC, SETH, GESITRA/SEIMC, Secretaría del Plan Nacional del Sida (SPNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) y Organización Nacional de Trasplante. A todos los investigadores de los 17 centros participantes: H. Reina Sofía, Córdoba; H. Clínic-IDIBAPS, Barcelona; H. de Cruces, Barakaldo; H. Vall d'Hebrón, Barcelona; H. Doce de Octubre, Madrid; Hospital de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona; H. La Fe, Valencia; H. Ramón y Cajal, Madrid; H. Gregorio Marañón, Madrid; H. Lozano Blesa, Zaragoza; H. Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; H. Carlos Haya, Málaga; H. Santiago de Compostela, A Coruña; H. Marqués de Valdecilla, Santander; H. Juan Canalejo, A Coruña; H. Central de Asturias, Oviedo; H. Virgen de la Arrixaca, Murcia.

A nuestros pacientes

Tabla 2: Mortalidad (N=29; 36%)

Mortalidad precoz (<12m.)	10 (34%)
Complicaciones Post-op.	4
Recurrencia VHC colestática severa	4
Otras	2
Mortalidad tardía (>12m.)	19 (66%)
Recurrencia VHC con cirrosis	10
Rechazo crónico	2
Otros	9

\* Fallo multiorgánico (1), Trombosis arteria hepática (1), neumonía (1), rechazo crónico (1); \*\*HAD inducida por varices (1), ascitis biliar (1); \*\*\*Infecciones (3), Cáncer (2), Trombosis arteria hepática (2), Fallo multiorgánico (1), Colestasia (1)

Tabla 4: La supervivencia a los 5 años del injerto hepático de los pacientes coinfectados es inferior a la supervivencia de los mono infectados

Supervivencia	Receptores VIH+ N=81	Receptores VIH- N=243	p
1 año	77%	86%	NS
3 años	60%	76%	<0.01
5 años	47%	67%	<0.01

De Vera ME. Am J Transplant 2006;6:2983-93. (33% vs. 72%)

Miró JM et al. Transplantation 2008;85:369-368. (52% vs. 79%)

Tabla 5: Análisis Univariable de mortalidad Variables Pre-TH

Variable	HR (95%CI)	Valor P
Genotipo VHC		
2, 3 or 4	1	
1	2.40 (1.06; 5.38)	.03
Carga viral VHC Plasma (N=77)		
< mediana (< 382 K)	1	
> mediana (> 382 K)	3.30 (1.23; 8.85)	.02
Coinfección VHB		
No	1	
Si	0.16 (0.02; 1.15)	.07
MELD		
Lista (incremento de 1 unidad)	1.09 (1.02; 1.16)	.007
Pre-TH (igual)	1.07 (1.01; 1.13)	.01
Sitio		
> 5 trasplantes	1	
≤ 5 trasplantes	3.51 (1.70-7.69)	<.001

Tabla 6: Análisis Multivariable de mortalidad Variables Pre-TH

Variable	HR (95% CI)	Valor P
Genotipo VHC		
2, 3 or 4	1	
1	2.72 (1.01; 7.37)	.048
MELD		
Lista (incremento 1 unidad)	1.08 (1.01; 1.16)	.029
Sitio		
> 5 trasplantes	1	
≤ 5 trasplantes	3.56 (1.64-7.69)	.001

Variables Pre TH (p<0.10)

Tabla 3: La supervivencia a los 5 años de los TH coinfectados es inferior a la supervivencia de los mono infectados.

Supervivencia	Receptores VIH+ N=81	Receptores VIH- N=243	p
1 año	88%	89%	NS
3 años	62%	78%	<0.01
5 años	49%	76%	<0.01

Figura 2: Supervivencia de los TH coinfectados (N=84)

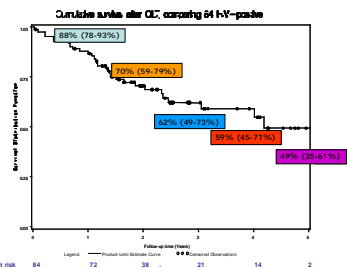


Figura 3: Estudio de casos-control: Supervivencia de los pacientes trasplantados por VHC según el estado

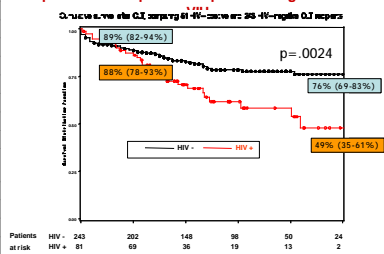


Tabla 7: Evolución de 11 pacientes que no cumplían criterios de inclusión

Criterios	Evolución
Cumplan todos los criterios	25/73 (29%)
CD4<100 (±10)	1/3 (33%)
CD4 100-200 (+ PCP, TBC o CE)	2/5 (40%)
CD4>200 (IO no permitida*)	2/3 (67%)

\* Enfermedad MAC, Toxoplasmosis y CMV

## Conclusiones

### 2006

- La supervivencia de los pacientes y de los injertos en la cohorte española de TH en coinfectados es similar (1 & 3 años) que la de mono infectados.
- Estos resultados eran mejores que los reportados a 3 años en otras series americanas y europeas (francesa y británica)\*.
- Se precisa confirmar estos datos con un seguimiento mayor (5 años).

\* Norris et al. Liver Transpl 2004;10: 1271-1278; De Vera et al. Am J Transplant. 2006; 6:2983-93; Duclos-Vallée J et al, 57th AASLD, Boston, 2006 Abstract 772.

### 2008

- El TH en pacientes coinfectados es seguro y efectivo a corto plazo (1 año). No obstante, la supervivencia del paciente y del injerto a los 5 años es menor que la de pacientes mono infectados VHC.
- Los dos variables pre-TH predictoras de mortalidad son el genotipo 1 y el MELD.
- Son necesarias terapias anti-VHC efectivas y seguras para poder controlar la reinfección VHC post-TH.