

**TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON
INFECCIÓN POR VHC Y COINFECTADOS
VHC/HIV: EVOLUCIÓN EN LISTA Y POST-
TRASPLANTE**

Dra. Valeria Carrasco

Residente de Medicina Intensiva, Sanatorio Americano

Montevideo, Uruguay

Tutor Dr. Juan José Araiz Burdio

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Zaragoza, España

Master Alianza

Febrero – marzo de 2013

INTRODUCCIÓN.

Hasta hace unos años la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) era una contraindicación absoluta para la realización de cualquier tipo de trasplante. El pronóstico vital de estos pacientes y el temor a que la inmunosupresión asociada al trasplante pudiera acelerar la progresión a sida o incrementar el riesgo de infecciones oportunistas, hacían desestimar esta medida. A partir del año 1996, tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la situación de los pacientes con infección por VIH ha cambiado radicalmente, disminuyendo de forma drástica la morbilidad por procesos oportunistas y la mortalidad global de los pacientes con sida. Este hecho a su vez ha condicionado que haya tiempo suficiente para que procesos crónicos evolucionen a una situación de fallo terminal (hepático, renal, cardíaco), cuyo único abordaje posible sea el trasplante (1,2).

El problema es especialmente acuciante en el caso de la hepatopatía crónica por los virus de la hepatitis B y C. Aproximadamente el 5-7% de los pacientes españoles VIH positivos están coinfectados por VHB y el 45-50% lo está por VHC (3). Además, en la actualidad la enfermedad hepática terminal se ha convertido en una de las primeras causas de ingreso hospitalario en estos pacientes y en la primera causa de muerte. Este problema puede ser especialmente grave con el VHC ya que la progresión de la hepatopatía está acelerada en el paciente con infección por el VIH y las tasas de respuestas al tratamiento de la infección por VHC con interferón y ribavirina son inferiores a las de los pacientes sin infección VIH (4,5). Se han reconocido 6 genotipos para el VHC y 11 subtipos. La distribución de los genotipos muestra una

variación geográfica. Se han demostrado implicancias pronosticas según el genotipo en los receptores hepáticos(1,6,7).

Al momento actual la infección por HIV no es una contraindicación para el trasplante hepático, siendo realizada en España desde el año 2002 (8).

Los criterios consensuados para seleccionar a los pacientes VIH con indicación de trasplante son: no haber tenido infecciones oportunistas (a excepción de la tuberculosis, candidiasis esofágica o neumonía por *P. jirovecii*), tener una cifra de linfocitos CD4 mayor de 200 cél/mm³ (100 cél./mm³ en el caso del trasplante hepático) y una carga viral del VIH indetectable o suprimible con tratamiento antirretroviral. También se exige una abstinencia a la heroína y cocaína de dos años de duración, pudiendo estar el paciente en programa de metadona (8,9).

Con respecto al tipo de donante a utilizar, en los pacientes infectados por el VIH, la mayoría de trasplantes de órgano sólido se han realizado con un órgano de cadáver. En los últimos años y como consecuencia de que ha aumentado la demanda de órganos, se ha incrementado el trasplante de donante vivo-relacionado. Sin embargo, los beneficios de esta técnica están aún por demostrar en la población infectada por el VIH. En el caso del trasplante hepático, donde muchos pacientes están coinfectados por el VIH y el VHC, es probable que la evolución de la re-infección por el VHC en los pacientes infectados por el VHC sea peor en los receptores de un hígado de donante vivo que en los que reciben un trasplante de cadáver. Además, esta técnica no está exenta de complicaciones en los donantes, que tienen una morbilidad de hasta un 15% y una mortalidad de por lo menos un 0,2%(10, 11, 12).

El tiempo y la mortalidad en lista de espera es especialmente preocupante en el caso del trasplante hepático puesto que no existe posibilidad de soporte artificial. En el paciente VIH el problema se agrava, ya que una vez que la hepatopatía se descompensa la supervivencia es mucho menor que en el paciente VIH negativo (3).

En la comunidad Autónoma de Aragón se realizaron hasta la fecha 461 trasplantes hepáticos, siendo la media de espera en lista de 49,66 días. Con respecto a los donantes la mayoría eran hombres (60%) contra 40% mujeres, la edad media de los donantes fue 48,6 años, las causas de muerte más prevalentes fueron el AVE hemorrágico y el Traumatismo encefalocraneano. Los receptores 74% hombres, 26% mujeres, presentaban una edad media de 53,4 años. La supervivencia del injerto y del receptor al año fue de 80% (15).

No se encuentra en la bibliografía datos acerca de la evolución en lista de espera para trasplante hepático de los pacientes infectados con VHC y coinfectados VHC/HIV.

OBJETIVO.

El objetivo principal del siguiente trabajo es comparar la evolución en lista de espera, la mortalidad en lista de espera, las características del trasplante y la evolución postrasplante de hígado para dos poblaciones de pacientes los infectados por VHC y los coinfectados con VHC/HIV.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo con datos recogidos de forma prospectiva.

Los datos se extrajeron de la base de datos de trasplante hepático del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza) entre el año 1998 y 2013, para este estudio se seleccionaron los pacientes en lista de espera para primer trasplante hepático, infectados por VHC y coinfectados VHC/HIV.

Los datos fueron recolectados de un formulario estandarizado, complementado con análisis de historias clínicas. Para cada paciente se enlistaron una serie de variables presentes en tabla 1, de las cuales la Clasificación de Child-Pugh y MELD fueron basadas en criterios standard (16). La variable estado de receptor queda definida según los criterios de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (www.sethepatico.org).

Se realizó un análisis bivalente de los datos estadístico-descriptivos. Para las variables cuantitativas se han obtenido parámetros de tendencia central (media aritmética, geométrica y armónica y moda), medidas de dispersión (desviación estándar, error estándar, coeficiente de variación rango y varianza) y medidas de forma (coeficiente de curtosis o aplastamiento y coeficiente de asimetría). Para variables cualitativas se ha calculado la distribución de frecuencias según las categorías (respuestas) existentes en cada una de ellas.

Se utilizaron las siguientes pruebas en el contraste de hipótesis: Chi-cuadrado de Pearson derivado de tablas de contingencia para variables cualitativas, "t" de Student y análisis de la varianza para variables cuantitativas. Se consideraron significativas las asociaciones con un valor de $p \leq 0,05$.

Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para realizar el estudio de la sobrevida de ambos grupos.

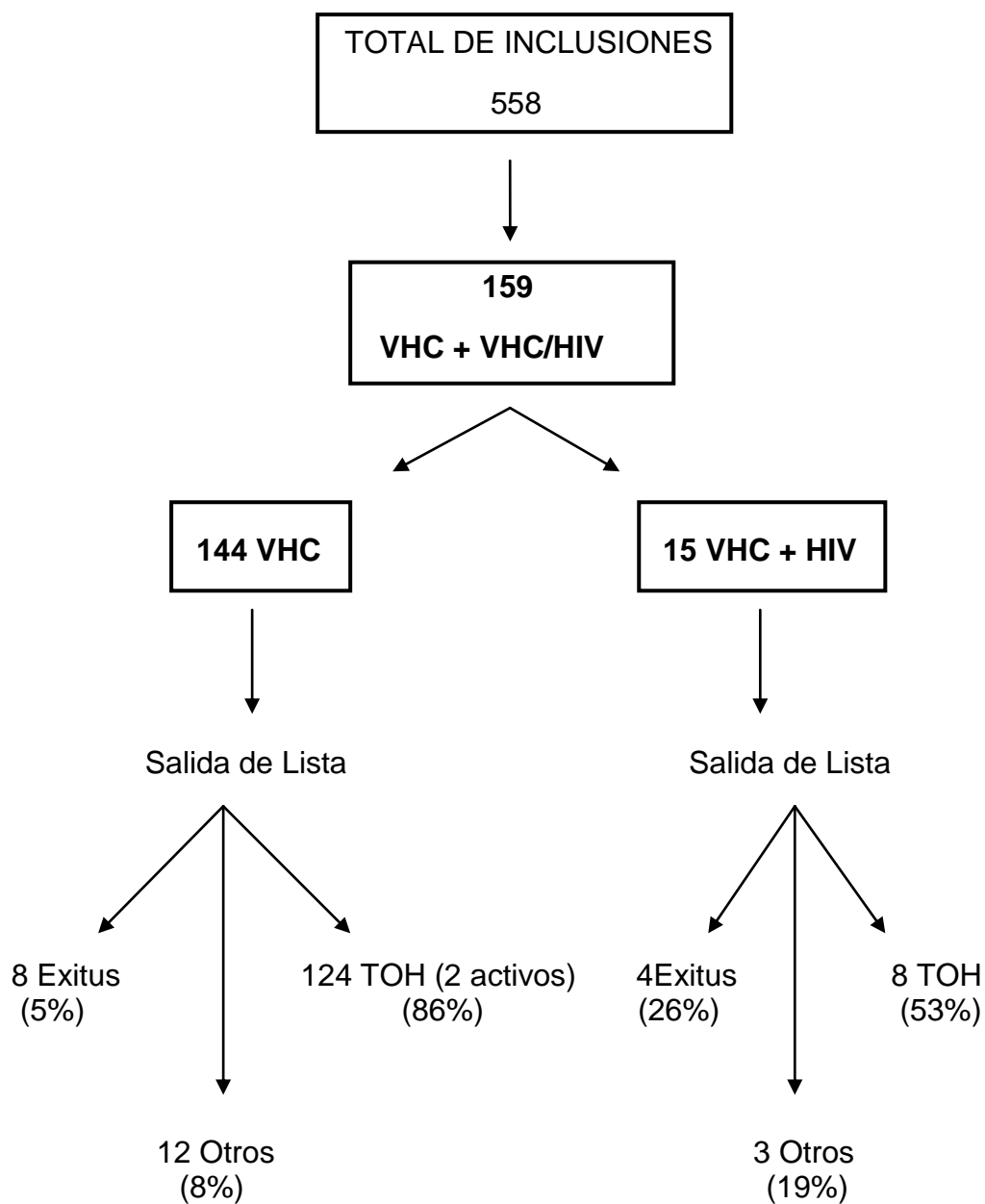
Para el tratamiento de datos se ha utilizado el paquete estadístico StatView® versión 5.0.1. 1998 para Windows (SAS Institute Inc.).

RESULTADOS.

En el periodo descrito hubo un total de 558 inclusiones en lista de espera para trasplante hepático de los cuales se seleccionaron los pacientes infectados por VHC y coinfectados VHC/HIV. De un total de 159 pacientes, 15 pertenecen al grupo de coinfectados VHC/HIV y 144 al grupo de infectados por VHC.

De los 144 pacientes infectados por VHC, 124 (86%) fueron trasplantados, 8 (5%) fallecieron en lista y 10 (12%) salieron de lista por otros motivos (mejoría, contraindicación, etc), mientras que de los 15 pacientes coinfectados VHC/HIV 8 (53%) fueron trasplantados, 4 (26%) fallecieron y 3 (19%) salieron de lista de espera. Dicha distribución se muestra en la figura 1.

Figura 1. Distribución de la población de estudio



Las características de los receptores de ambos grupos se muestran en la tabla 1. Tuvieron una medias similares en casi todas las variables analizadas, hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con HBcAc positivo siendo para el grupo de infectados por VHC de un 7,2 %, y de

un 37,5% para los coinfectados ($p < 0.05$), mientras que para el HBsAc positivo fue de 100% en los coinfectados y de 32,7% para los infectados por VHC ($p < 0,01$).

La mortalidad en lista de espera fue de 5% para el grupo infectado con VHC y del 26% para el grupo de coinfectados VHC/HIV, habiendo para esta variable diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Aunque sin diferencias estadísticamente significativas se ve un predominio del genotipo 1 de VHC para ambos grupos

Tabla 1. Características de los receptores incluidos en lista

	VHC (N=144)	VHC + HIV (N= 15)	P
Edad (años)	54,2	45,1	NS
Sexo (%)			
Masculino	78,4	80	NS
Femenino	21,5	20	NS
MELD (media)	15,5	16,7	NS
CHILD (%)			
A	20,5	26,6	NS
B	38,9	20	NS
C	40,4	53	NS
Grupo sanguíneo (%)			
A	49,3	46,6	NS
B	8,3	13,3	NS
AB	3,4	0	NS
O	38,8	40	NS
Serología e Inmunología			
VHC Genotipo (%)			
1	82,2	62,5	NS
2	0	12	NS
3	3,4	12,5	NS
4	38,8	12,5	NS
VHB (%)			
HBcAc +	32,7	100	< 0,01
HBsAc +	7,2	37,5	< 0,05
HIV (media)			
CD4/mm3		130,8	
CD8/mm3		251	

CD4/CD8 Carga Viral		0,5 < 100c/ml	
Estado de receptor (%)			
UCI	3,1	0	NS
Intrahospitalario	14,2	25	NS
Cuid. médicos continuos	51,5	37,5	NS
Domicilio	30,9	37,5	NS
Mortalidad en lista de espera (%)	5%	26%	P<0,01

En cuanto a las características de los donantes las mismas se muestran en la tabla 2. La edad media fue de 47,5 años para los infectados por VHC y 49,6 años para los coinfectados VHC/HIV; entre las causas de muerte encefálica el AVE hemorrágico y el Traumatismo de cráneo fueron predominantes, los resultados de estudios analíticos pretrasplante así como las características del mantenimiento fueron similares en ambos grupos sin mostrar diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas.

Tabla 2. Características de los donantes.

	VHC (N=124)	VHC + HIV (N=8)	P
Sexo (%)			
Masculino	62,0	37,5	NS
Femenino	37,9	62,5	NS
Edad (media en años)	47,5	49,6	NS
Causa de muerte(%)			
AVE hemorrágico	46,7	62,5	NS
Trauma de cráneo	31,3	12,5	NS
Tipo de extracción(%)			
Intrahospitalaria	41,9	25,0	NS
Extrahospitalaria	58,0	75,0	NS
Serología			
VHB (%)			
HBcAc	11,7	12,5	NS
HBsAc	16,0	14,2	NS
CMV(%) Positivo	80,7	100	NS
Analítica (media)			
Na	147,2	148,2	NS

GPT	50,0	33,1	NS
GOT	53,2	35,7	NS
GGT	46,3	38,7	NS
Presencia esteatosis (%)	6,4	12,5	NS
Mantenimiento			
Hipotensión	16,1	12,5	NS
Noradrenalina	58,0	75,0	NS
PCR	12,0	37,5	NS

Las características de los trasplantes se muestran en la tabla 3. Los pacientes trasplantados tuvieron una media de días de espera en lista de 59,8 para los infectados con VHC y 84,1 días para los coinfectados VHC/HIV, los días en estancia en UCI fueron similares para ambos grupos con una media de 7 días, así como los días en planta que fueron de 14, todas estas variables no mostraron diferencia estadísticamente significativas.

Tabla 3. Características del trasplante

	VHC (N=124)	VHC + HIV (N=8)	P
Tiempo en lista de espera (media en días)	59,8	84,1	NS
Intraoperatorio (medias)			
Tpo de isquemia fría min.	382,6	376,5	NS
Concentrados de hematíes	4,6	4,5	NS
Unidades de Plasma	4,2	2,5	NS
Unidades de Plaquetas	2,0	0	NS
Líqu. de preservación Lts.			
Winsconsin	61,1	100	NS
Celsior	37,3	0	NS
Tipo de By-pass (Piggy-Back)	87,1	100	NS
Sd. De reperfusión + (%)	14,6	0	NS
UCI (medias)			
Días de internación	7,3	7,5	NS
Concentrados de hematíes	3,2	3,0	NS
Unidades de plasma	2,2	0	NS
Unidades de plaquetas	1,9	0	NS
Planta (medias)			
Días de internación	14,8	13,8	NS

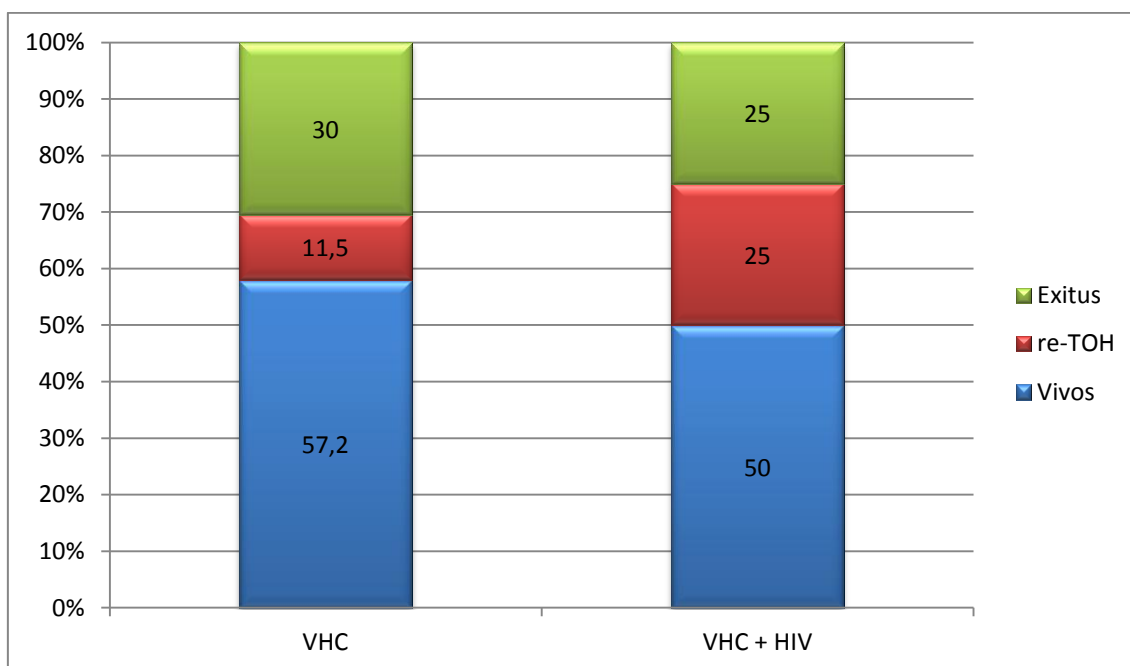
La evolución de los trasplantados se muestra en la tabla 4 y figura 2. El estudio de la evolución post-TOH mostró que de los infectados por VHC están vivos el 57,2% , fallecieron un 30% de los cuales un 4% permanece en lista y requirieron un re TOH el 11,2%; de los coinfectados VHC/HIV están vivos el 50%, fallecieron un 25% y requirieron re-TOH un 25%.

Tabla 4. Evolución de los trasplantados

	VHC (N=124)	VHC + HIV (N=8)	P
Vivos (%)	57,2	50	NS
Exitus	30(*)	25	NS
Re- TOH	11,2	25	NS

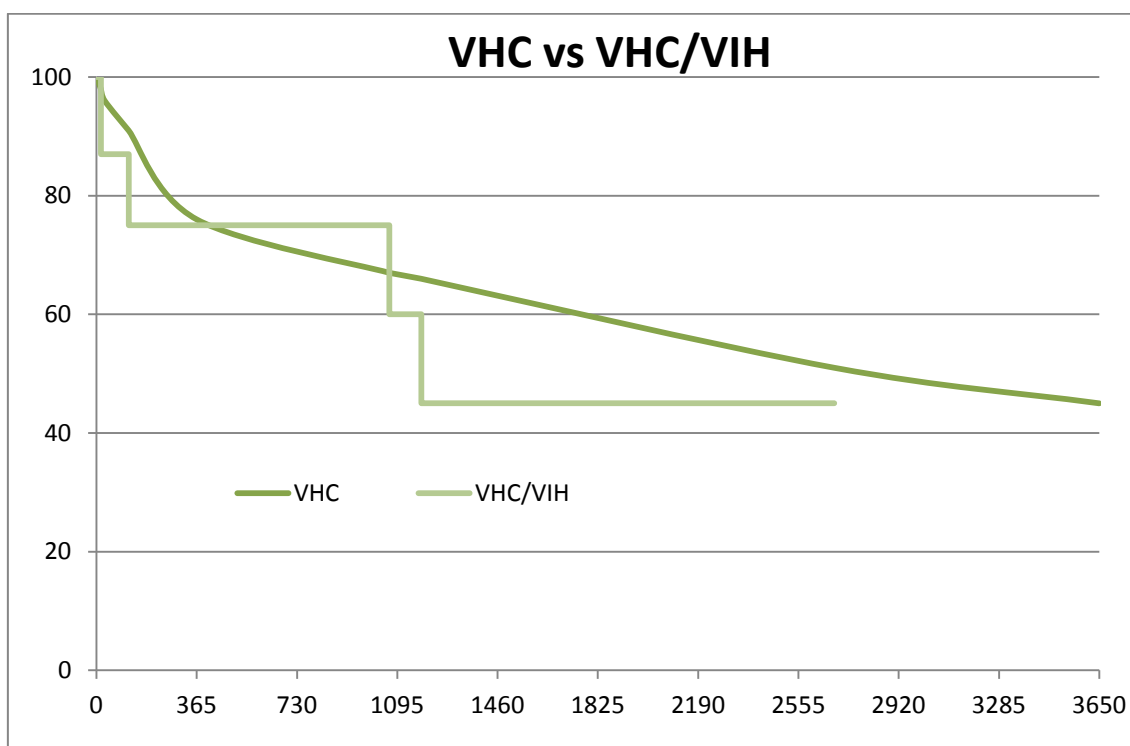
(*) 4% falleció en lista de espera

Figura 2. Evolución de los trasplantados



En cuanto a la sobrevida del injerto en los pacientes infectados por VHC es de un 92%, 87%, 75%, 58% y 45%, a los 3 meses, 6 meses, 1 año, 5 años y 10 años respectivamente, para los pacientes coinfectados VHC/HIV es de 75% al año y 45 % a los 5 años. Figura 3.

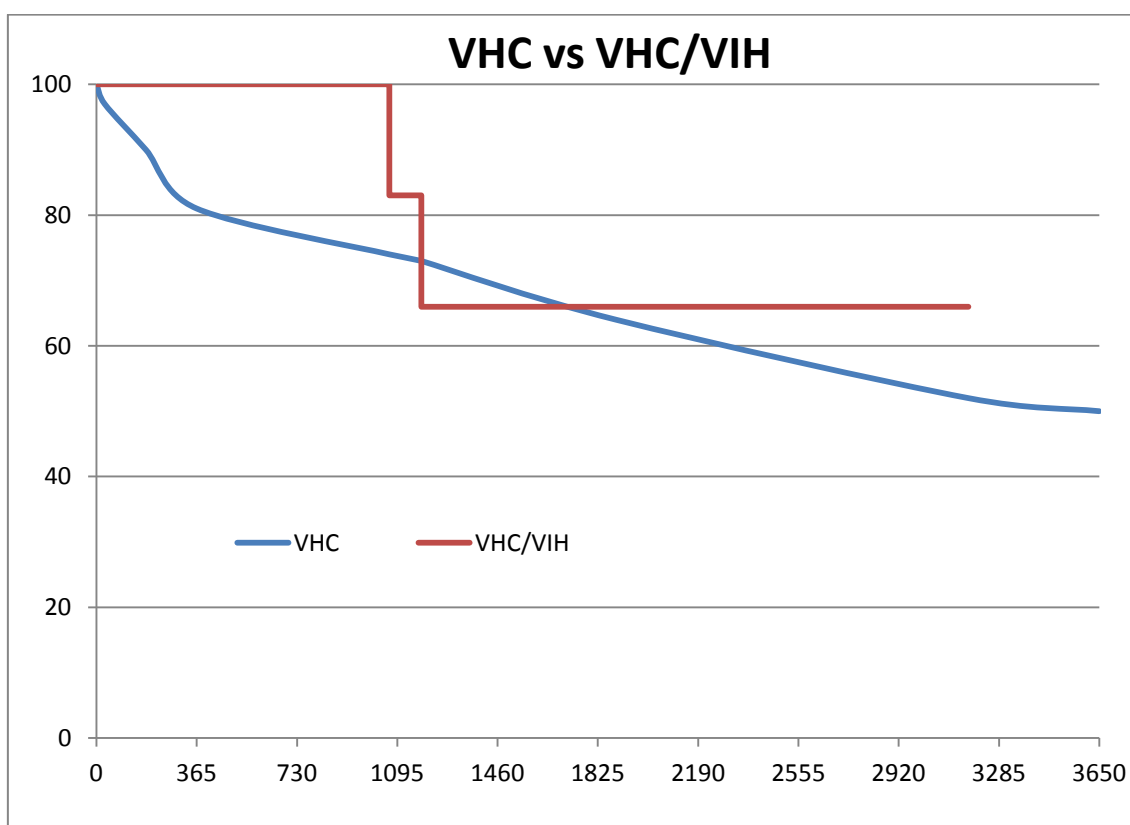
Figura 3. Curva de Sobrevida del injerto.



	3 meses	6 meses	1 año	5 años	10 años
VHC	92%	87	75%	58%	45%
VHC/HIV	75%		75%	45%	

Mientras que la sobrevida de los pacientes trasplantados infectados por VHC es de 96%, 90%, 80%, 66%, 49%, al mes, a los 6 meses, al año, a los 5 años y a los 10 años respectivamente, para los pacientes coinfectados VHC/HIV la sobrevida es de 100% al año, 66% a los 5 años. Figura 4.

Figura 4. Curva de sobrevida de los pacientes trasplantados.



	1 mes	6 meses	1 año	5 años	10 años
VHC	96%	90%	80%	66%	49%
VHC/HIV	100%		100%	66%	

DISCUSIÓN.

Miró y col. realizaron un multicéntrico con datos de 17 centros de España entre el año 2002-2006, donde comparaban la evolución post trasplante de receptores infectados con VHC y pacientes coinfectados HIV/VHC.

En este estudio los pacientes con infección por el VIH y con enfermedad hepática terminal tenían una supervivencia media de 22 meses. Si el paciente tenía un estadio de Child-Pugh avanzado (B o C) o menos de 200 linfocitos

CD4+ totales la supervivencia se acortaba a 7 meses. Si coincidían ambos factores la supervivencia era de 4 meses. La evolución de la cirrosis tras la primera descompensación en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC es mucho peor que en la población infectada por el VHC. La supervivencia al año, dos y cinco años para ambas poblaciones fue del 54%/74%, 40%/61% y 25%/44%, respectivamente.

Este mismo trabajo encontró que el genotipo 1b es el más prevalente, y se ha visto que este genotipo se relaciona con recurrencia de VHC post trasplante, mayor incidencia de evolución a fibrosis y cirrosis(1,6).

Sin embargo vieron que los pacientes infectados con HIV tenían una menor prevalencia del genotipo 1 ($p=0.001$). La tasa de rechazo agudo fue dos veces mayor en los pacientes infectados con HIV ($p=0.001$). La mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de coinfectados, 43% de los coinfectados y 30% de los infectados por VHC fallecieron con una media de 3.63 y 4.68 años respectivamente, siendo la recurrencia del VHC la causa de muerte más importante. En este multicéntrico el análisis multivariable demostró que la infección por HIV es un predictor independiente de mortalidad post trasplante, así como el genotipo 1 de VHC. En tanto que el hecho de tener VHC RNA indetectable antes o después del trasplante se identificó como un factor protector.

Sin embargo este multicéntrico no analiza la evolución en lista de espera de los pacientes.

Si bien nuestra casuística es pequeña, los datos obtenidos concuerdan con los datos del estudio mencionado.

De los datos analizados podemos ver que las características de los donantes fueron similares para ambos grupos estudiados teniendo implicancias en el análisis de la evolución postrasplante, es decir ambos grupos recibieron órganos procedentes de donantes con características similares por lo cual este factor no influiría en la evolución posterior.

En nuestro análisis se evidenció que la mortalidad en lista de espera es claramente superior en el grupo de coinfectados VHC/VIH 26% en contra de 5% en el grupo de infectados por VIH ($p < 0,01$), si bien se necesitaran estudios con poblaciones más numerosas para ratificar este dato.

Aunque sin diferencias estadísticamente significativas el grupo de coinfectados mostró una mayor necesidad de retrasplante, este dato coincide con el multicéntrico de Miró, quien relaciona este hecho con la mayor inmunosupresión de estos pacientes con la consiguiente reactivación del VHC de forma más precoz con evolución a fibrosis de forma más rápida.

Nuestro estudio muestra un claro predominio del genotipo 1 de VHC para ambos grupos, lo que concuerda con datos epidemiológicos mencionados en la bibliografía.

La necesidad de retrasplante es claramente mayor en el grupo de coinfectados siendo de 25% contra un 11,5% en los infectados por VHC, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

La sobrevida tanto del injerto como del paciente es similar para ambos grupos.

CONCLUSIONES.

Los pacientes coinfectados VHC/HIV tienen mayor mortalidad en lista de espera para trasplante hepático, 26% contra 5% en los infectados por VHC.

La necesidad de retrasplante es claramente mayor en el grupo de coinfectados VHC/HIV 25% contra un 11% en el grupo de infectados por VHC.

La sobrevida tanto del injerto como del paciente trasplantado es similar.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Miró, Montejo, Castells, Rafecas y col. Outcome of HIV/HCV-coinfected Liver Trasplant Recipients: A Prospective and Multicenter Cohort Study. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 1866-1876
- 2- Miró, Torre-Cisneros, Moreno, Montserrat Tuset y col. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005)
- 3- Miró y col. Trasplante hepático en pacientes con infección por el VIH: una realidad en el año 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(9):529-38
- 4- Bica, McGovern, Dhar, Stone, McGowan, Scheib y Snyderman. Increasing Mortality Due to End-Stage Liver Disease in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:492–497
- 5- Barcan, Gadano, Casseti y col. Trasplante de organos en pacientes con infeccion por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualizacion y recomendaciones. *Medicina (Buenos Aires)* 2011; 71: 59-65
- 6- Mandell, *Principles and Practice of Infectious Disease*, 7th edition 2012; 154: 2157-2185 ; 169: 2323-2335
- 7- Gayowsky, Singh, Marino, Vargas y col. Hepatitis c virus genotypes in Liver Trasplant Recipients: Impact on posttransplant recurrence,

infections, response to interferon- α therapy and outcome.

Transplantation. 1997 August 15; 64(3): 422–426.

- 8- Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH). Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Lista de espera, trasplante pediátrico e indicadores de calidad Hepático.
- 9- Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Gastroenterol Hepatol. 2008;31(2):82-91
- 10-Vera, Dvorchik, Tom y col. Survival of Liver Transplant Patients Coinfected with HIV and HCV Is Adversely Impacted by Recurrent Hepatitis C. American Journal of Transplantation 2006; 6: 2983–2993
- 11-Duclos-Vallée y col. Survival and Recurrence of Hepatitis C After Liver Transplantation in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus. Hepatology, 2008, vol. 47, no. 2 : 407-417
- 12-Mata, Barrera, Fraga y col. Trasplante hepático en pacientes con infección VIH. Gastroenterol Hepatol 2004;27(7):425-428
- 13-Gastaca, Agüero, Rimola, Montejo y col. Liver Retransplantation in HIV-Infected Patients: A Prospective Cohort Study. American Journal of Transplantation 2012; 12: 2465-2476
- 14-Feng, Goodrich, Bragg-Gresham y col. Characteristics Associated with Liver Graft Failure:The Concept of a Donor Risk Index. American Journal of Transplantation 2006; 6: 783–790
- 15-Programa Trasplante Hepático del Gobierno de Aragón. 400 trasplantes. Dr. Juan José Araiz. (2011)

