

Manejo de los estadios avanzados
de la hepatopatía por VHC en el
paciente VIH. Papel y resultados del
TH en pacientes con co-infección
VIH-VHC

Victoria Aguilera

CONVIHVE 2017

Hospital Universitario La Fe

Indice

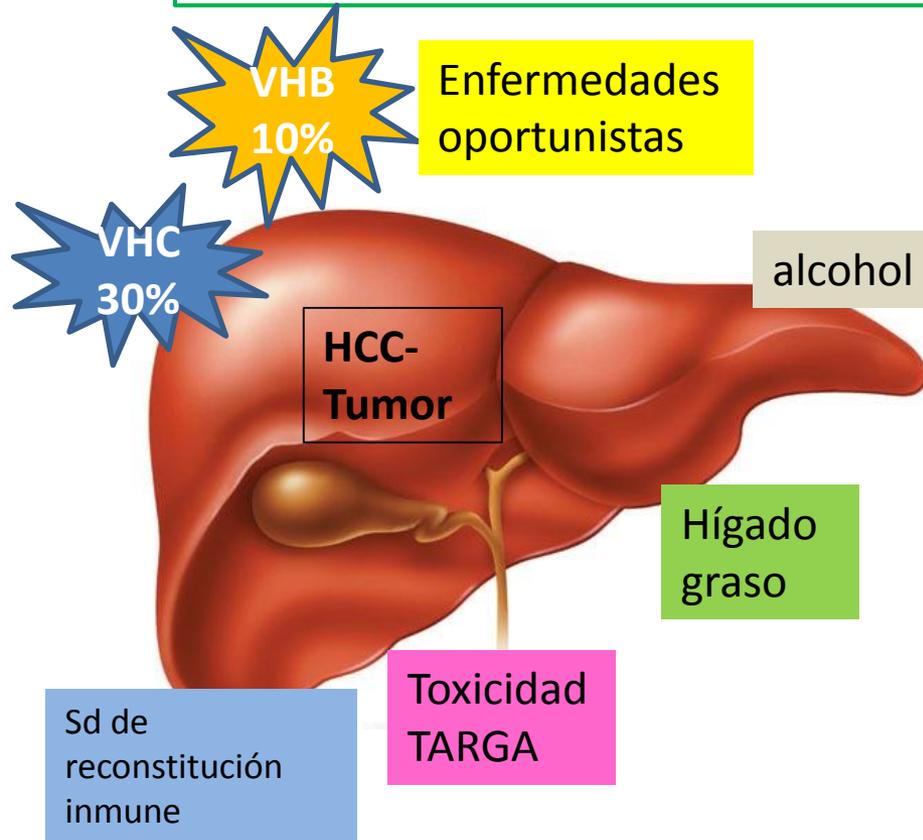
- Generalidades de la infección VIH y de la relevancia de la enfermedad hepática
- Trasplante Hepático en pacientes con infección VIH. Problemas de la co-infección VIH-VHC
- Tratamiento antiviral de la Hepatitis C recurrente en la era de los AAD en el paciente con TH
- Resultados Hosp.La Fe

Introducción

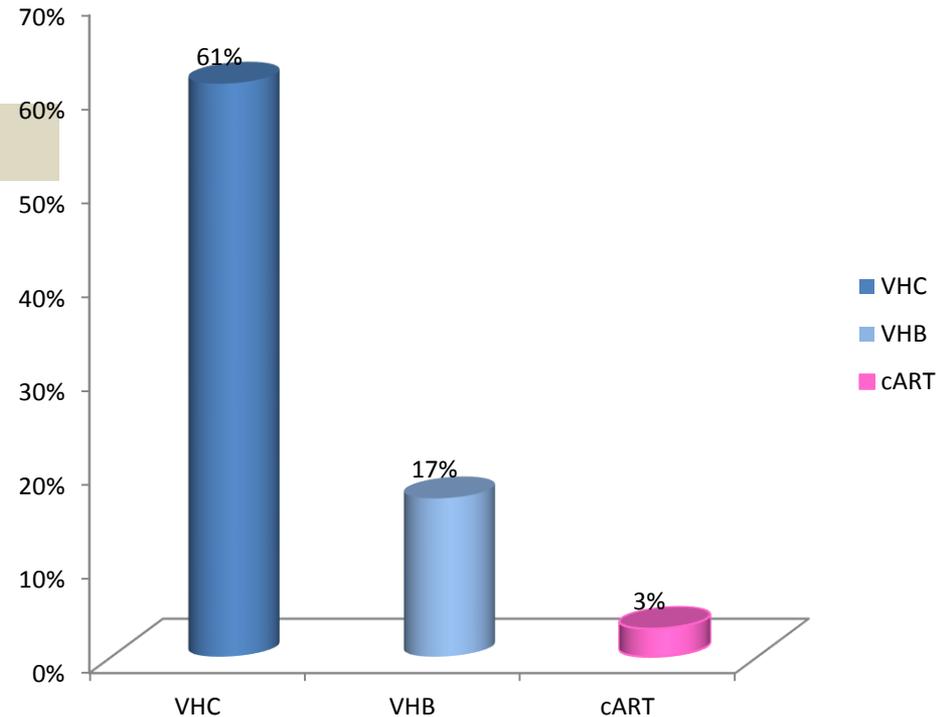
- Infección VIH es un problema de salud pública
- 36 millones de personas infectadas
- Tratamiento antiretroviral (TAR) ha cambiado el pronóstico de los pacientes
- Se ha reducido la mortalidad relacionada con SIDA
- Relevancia de la enfermedad hepática debido a una mayor supervivencia
 - Impacto en seguimiento del paciente con enfermedad hepática avanzada

Enfermedades Hepáticas e Infección VIH

- >50% de las muertes no se relación con la infección VIH
- La enfermedad hepática es de las principales causas de mortalidad

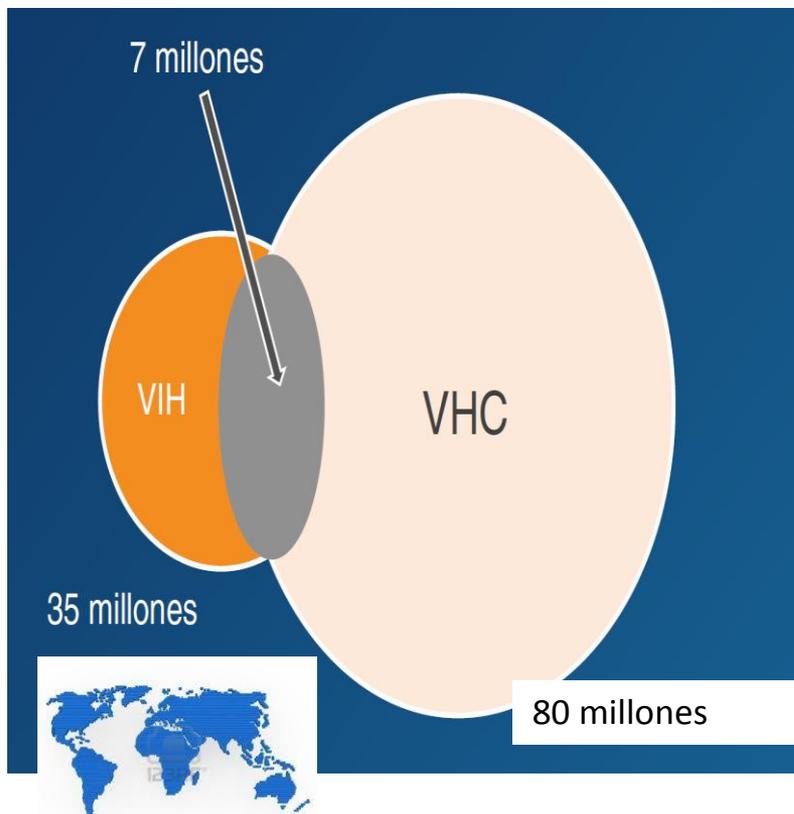


Etiología de las causas de muerte hepática

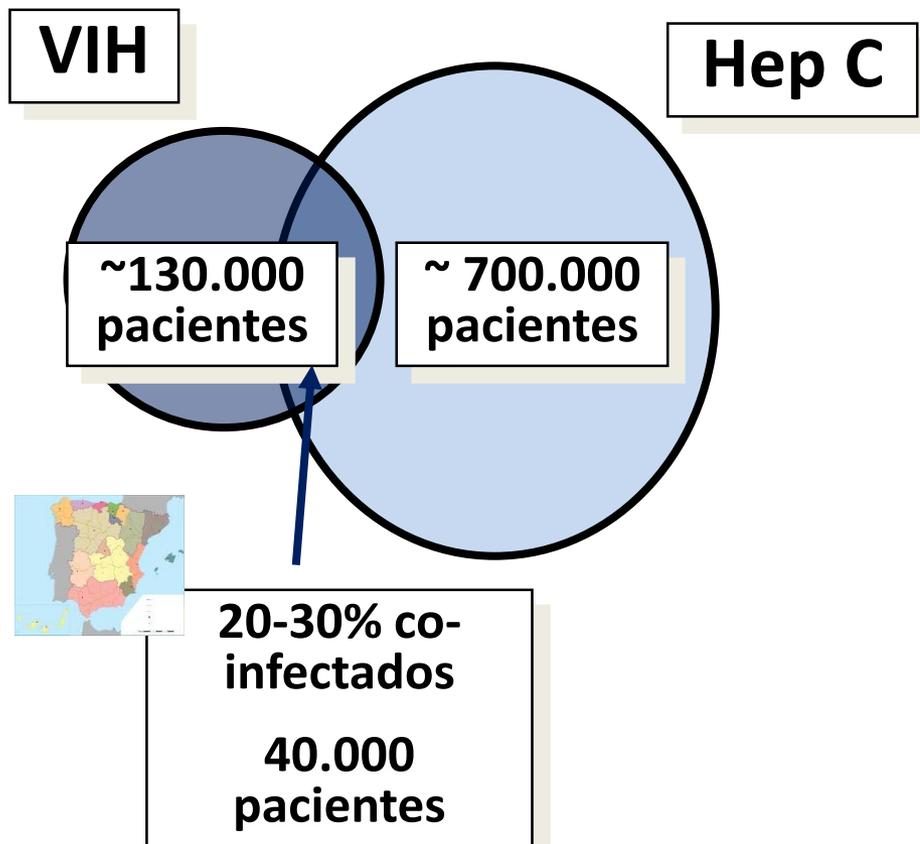


Prevalencia de la co-infección VIH-VHC

Mundial



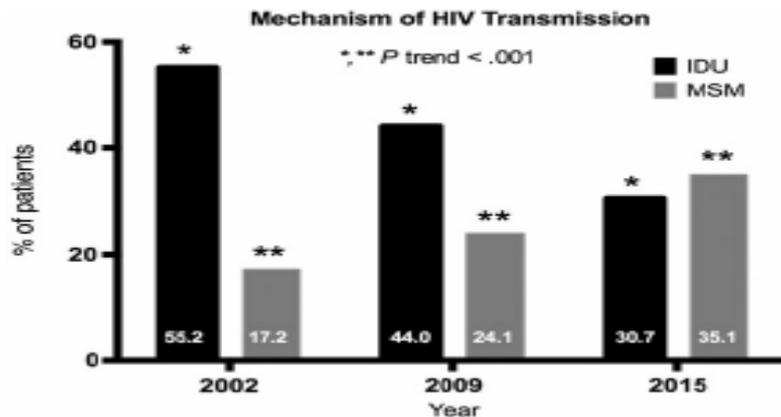
España



Se estima que un tercio de los pacientes con co-infección VIH-VHC progresará a cirrosis en <20 años con un mayor riesgo aumentado de descompensación hepática que los pacientes mono-infectados en ausencia de tratamiento

Motivos de la co-infección

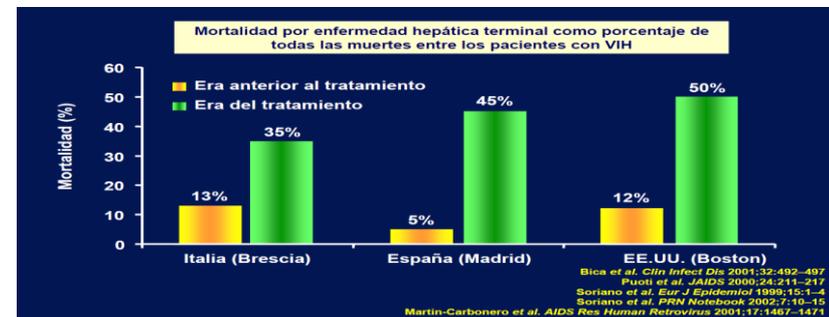
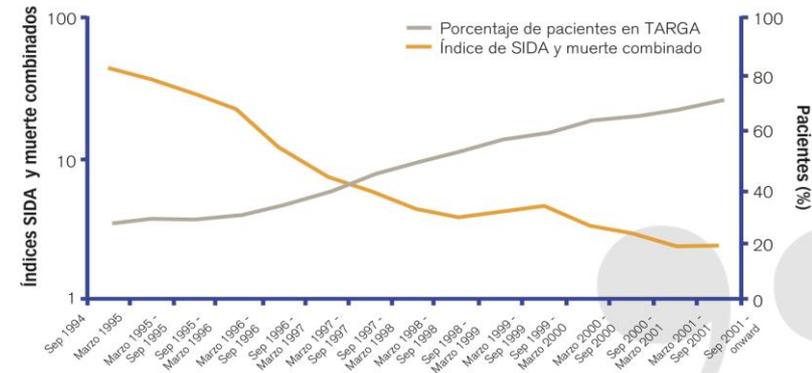
- VIH, VHC y VHB comparten:
 - Vías de transmisión similares
 - Parenteral (ADVP)
 - Sexual (HSH): mayor riesgo de infección VHB, VHC
 - >>Mayor cantidad de virus VHB y VHC en semen
 - >>Mayor riesgo de infección aguda



En los últimos años ha disminuido la co-infección debido a contagio por ADVP y aumenta la vía de transmisión sexual

Tratamiento TARGA

- Implicaciones del tratamiento TAR
 - Simplificado
 - Mayor supervivencia
 - Mejora la evolución de la Hepatopatía
 - Más tiempo para que evolucione la enfermedad hepática
 - Más muertes por causa hepática



Impacto de la co-Infección VIH-VHC en la enfermedad hepática

- Progresión acelerada de la fibrosis hepática en co-infectados, conduciendo a una evolución más rápida hacia la enfermedad hepática terminal
- Tras el primer episodio de descompensación hepática, supervivencia menor que en mono-infectados
- Mayor mortalidad por hepatopatía en co-infectados que en mono-infectados

Factores de riesgo de evolución a fibrosis avanzada en pacientes con co-infección

- Carga Viral VIH elevada
- Bajos niveles de CD4



- Co-infección VHC
- Co-infección VHB
- Alcohol
- Diabetes Mellitus



Progresión de la enfermedad hepática en función del estadio de fibrosis

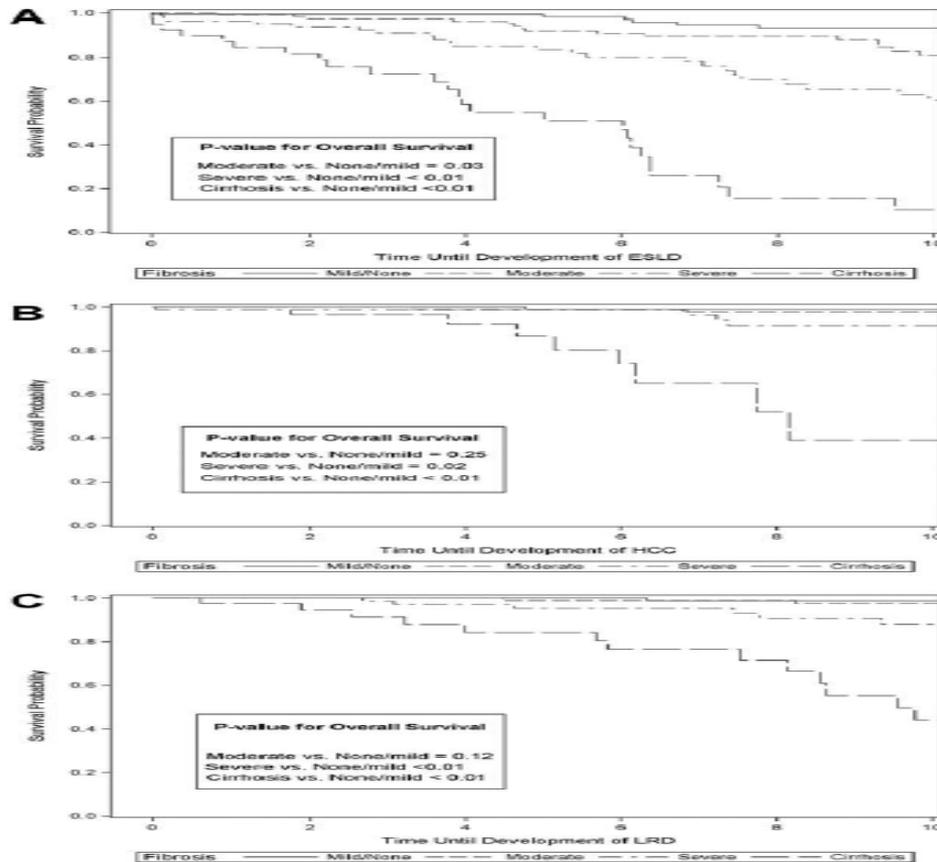


FIG. 1. Kaplan-Meier survival estimates for the development of ESLD (a), HCC (b), and LRD (c) after liver biopsy in AK-HepC (1994-2012).

Los pacientes con fibrosis leve o moderada tienen mucho menos riesgo de desarrollar

- enfermedad hepática terminal,
- Hepatocarcinoma
- Muerte relacionada con algún evento hepático

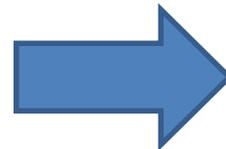
En ausencia de tratamiento para la hepatitis C

En paciente con TAR mantenida y buen control inmunológico

- Progresión a fibrosis avanzada
- Progresión a cirrosis compensada
 - Biopsia/Fibroscan → Valores >14Kpa
 - Los pacientes deberán someterse a:

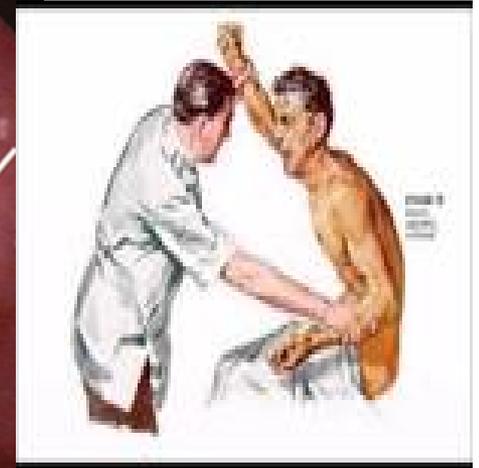
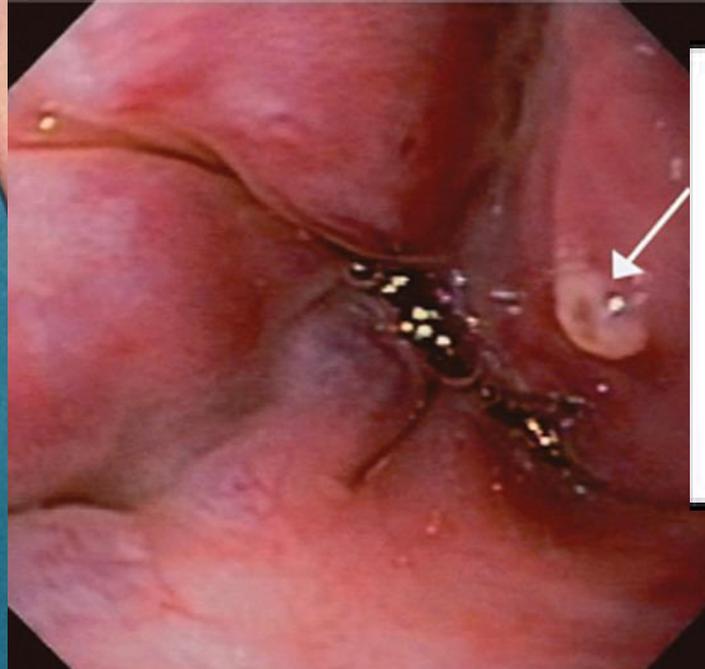
Valoración de presencia de Varices Esofágicas si plaquetas <150.000 c/mL o Fibroscan >20Kpa mediante realización de Gastroscofia
Deberán someterse a cribado de Hepatocarcinoma con Ecografía cada 6 meses

- Progresión a cirrosis descompensada
 - Ascitis
 - HDA
 - Encefalopatía
 - PBE
 - Hepatocarcinoma



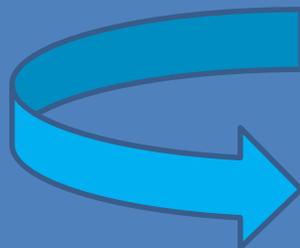
Trasplante Hepático

Complicaciones de la cirrosis



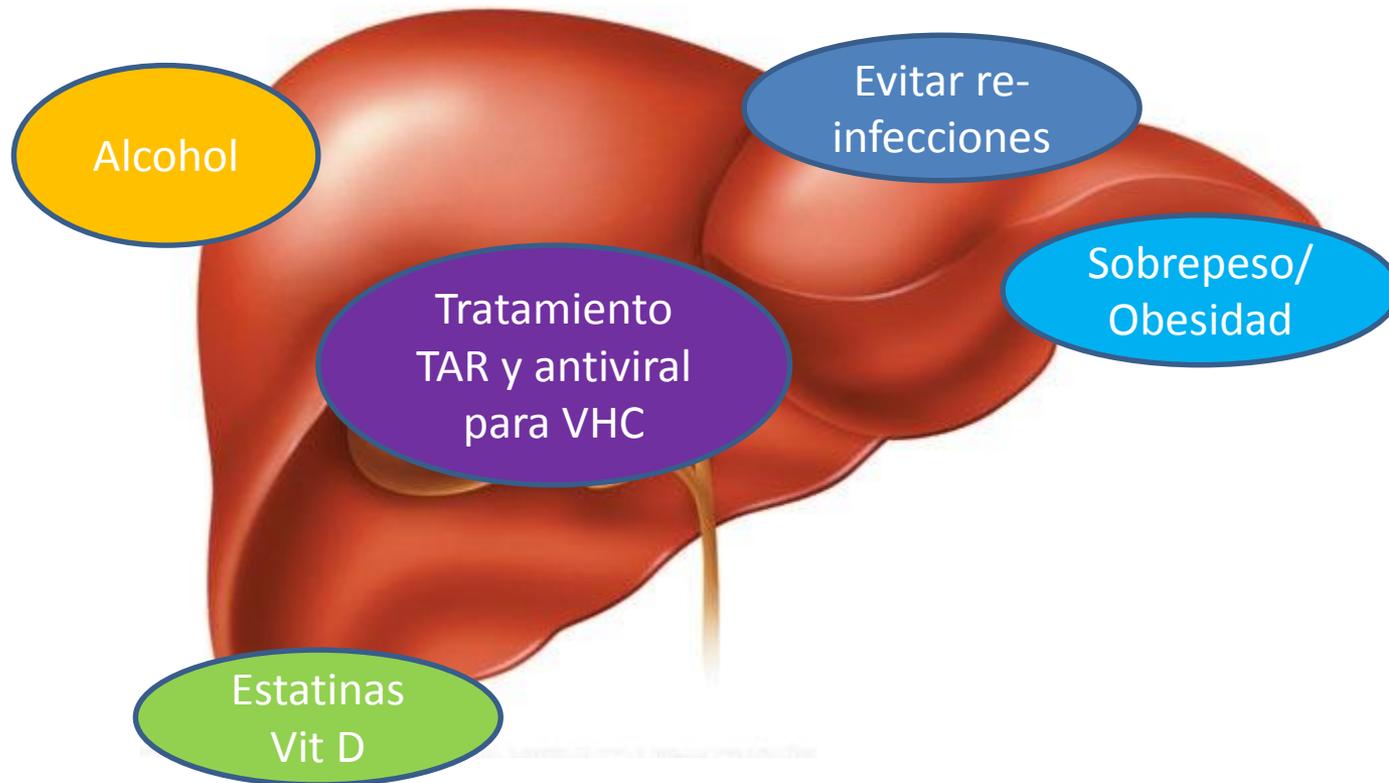
Hepatocarcinoma en pacientes con infección VIH

Cribado de Hepatocarcinoma si
progresión a fibrosis avanzada o
cirrosis



ECOGRAFÍA SEMESTRAL

Estrategias para minimizar la progresión a cirrosis o evitar descompensación hepática



Indice

- Generalidades de la infección VIH y de la relevancia de la enfermedad hepática
- **Trasplante Hepático en pacientes con infección VIH. Problemas de la co-infección VIH-VHC**
- Tratamiento antiviral de la Hepatitis C recurrente en la era de los AAD en el contexto del TH

Factores predictivos de mal pronóstico en pacientes con cirrosis VHC en VIH e indicación de TH

- Criterios de Trasplante Hepático:
 - Hepatopatía aguda o crónica terminal cuando no hayan otras alternativas terapéuticas
 - Cuando la esperanza de vida sea inferior a 85% sin trasplante
 - Cuando se espere una mejoría en la calidad de vida con el TH
- Child Pugh B8, MELD \geq 15 o cuando existan complicaciones específicas de la cirrosis (Hepatocarcinoma u otras)

- Child-Pugh score
- CD4<100c/mL
- Encefalopatía Hepática como debut de descompensación
 - Merchante et al. AIDS 2006
- MELD>20 en el primer episodio de descompensación
- Estabilización del MELD tras primer episodio de descompensación hepática
 - Gelu-Simeon M et al. Medicine 2015

Remitir a centro de TH

Trasplante hepático en infectados por el VIH

- Contraindicación relativa hasta hace 10 años
- Criterios específicos de posibilidad de inclusión en Lista de Espera

Criterios de inclusión de TH en pacientes con infección VIH en España:

- CD4>100
- Ausencia de infección oportunista (salvo candidiasis esofágica, TBC o neumonía por N.Jirovecci)
- Carga viral VIH indetectable o potencialmente indetectable

Criterios de inclusión en EEUU:

- CD4>100c/mm³(o>200c/mm³ si antec de infección oportunista o malignidad)
- CV VIH suprimida o potencialmente tratable
- Régimen TARGA estable
- No infección oportunista activa o neoplasia
- No historia de criptosporidiosis, linfoma del SNC o LEMP
- No historia de infecciones fúngicas multi-resistentes
- IMC>21Kg/m²
- No necesidad de Trasplante combinado Hepato-Renal
- MELD >25

Donante:

- Edad <50 años, ausencia de anti-VHC positivo

Indicaciones de TH en pacientes VIH

- Cirrosis VHC 70-80% de indicaciones
- Cirrosis VHB 10-20%
- Carcinoma Hepatocelular-- 
- Hiperplasia nodular regenerativa
- Fallo Hepático Fulminante
- Cirrosis no viral (Cirrosis por Hígado Graso o Cirrosis alcohólica)

Con la llegada de los AAD probablemente este escenario cambie y la indicación de TH en los VIH no sea la cirrosis VHC y aumenten otras posibles indicaciones

Trasplante Hepático en co-infección VIH-VHC

- Generalidades

- Edad más joven en el TH
- No problemas en relación con la infección VIH
 - Interacciones farmacológicas fácilmente manejables
 - No más infecciones oportunistas
- Supervivencia similar en monoinfectados con cirrosis VHB
- Más incidencia de rechazo
- Mayor agresividad de la hepatitis C post-TH
- Poca eficacia del tratamiento antiviral hasta antes de los AAD
- HCC más agresivo ??

-No recurrencia del HBsAg
-No recurrencia histológica

Trasplante Hepático en co-infección VIH-VHC

- Generalidades

- Edad más joven en el TH
- No problemas en relación con la infección VIH
 - Interacciones farmacológicas fácilmente manejables
 - No más infecciones oportunistas
- Supervivencia similar en monoinfectados con cirrosis VHB
- Más incidencia de rechazo 
- Mayor agresividad de la hepatitis C
- Poca eficacia del tratamiento antiviral
- HCC más agresivo pre-TH ??

-Mayor dificultad en el manejo de la IS (por interacciones
-Alteración inmunológica en el paciente VIH

Trasplante Hepático en co-infección VIH-VHC

- Generalidades
 - Edad más joven en el TH
 - No problemas en relación con la infección VIH
 - Interacciones farmacológicas fácilmente manejables
 - No más infecciones oportunistas
 - Supervivencia similar en monoinfectados con cirrosis VHB
 - Más incidencia de rechazo
 - **Mayor agresividad de la hepatitis C**
 - **Poca eficacia del tratamiento antiviral hasta la llegada de los AAD**
 - HCC más agresivo ??

Primeras series publicadas

Supervivencia de TH en pacientes con co-infección VIH-VHC						
	N	1 ^{er} año	3 ^{er} año	5 ^o año	Mortalidad atribuida a VHC	Factores asociados con VHC
Norris 2004	7	58%	25%	75%	50%	
De Vera 2006	27	67%	56%	33%		Meld , CV alta, Afro-American
Castells L 2007	9	-	88%	-	-	-
D-V 2008	35	-	73%	-	38%	38%

Duclos-Valle 2008

Castells L, Transplantation 2007

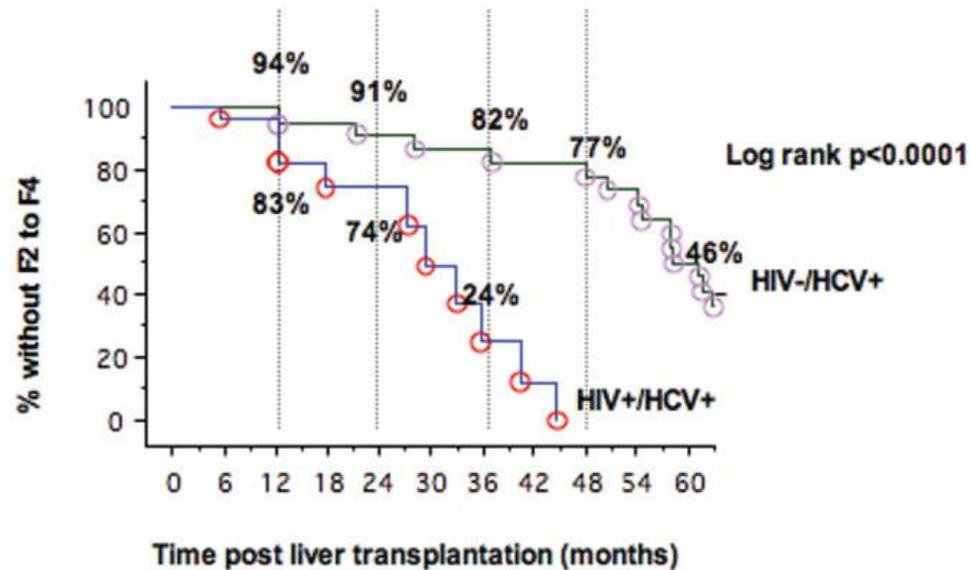
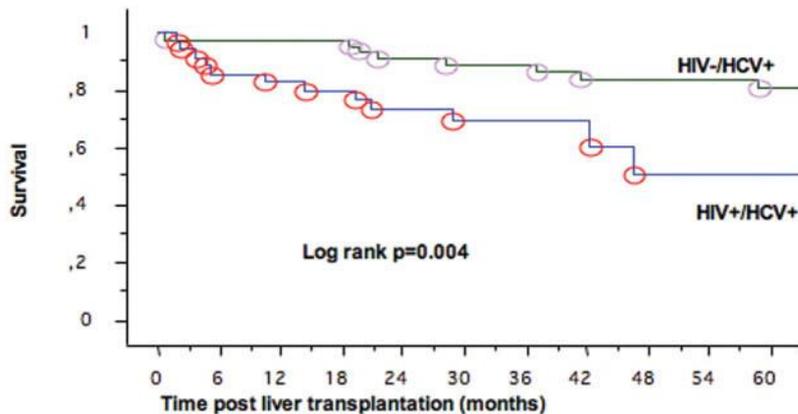
De Vera, Am j transpl 2006

Norris, Liver Transp 2004

Trasplante hepático en VIH

Serie Francesa

- Estudio de casos-contróles (1999-2005)
- Casos (N=35), Contróles (N=44)
- Mayor mortalidad en el grupo de Co-Infectados
- Mayor progresión de la hepatitis C



HIV-/HCV+	44	43	43	40	38	34	25
HIV+/HCV+	35	33	33	19	12	5	4

Hepatitis Colestásica Fibrosante

La Hepatitis C recurría de una forma muy agresiva en el paciente con co-infección VIH-VHC tras el trasplante hepático

- Cohorte: entre 1999 y 2008, 59 pacientes co-infectados VHC-VIH sometidos a TH
- **11 pacientes (19%)** Hepatitis colestásica fibrosante(HCF) frente a **6(2.6%)** HCF no VIH
- Características de pacientes con desarrollo de HCF
 - Desarrollo antes del año(media 7m)
 - Características bioquímicas :
 - ALT, GGT, BT elevada
 - Carga viral muy elevada
- Pronóstico muy malo (81% mortalidad)
- Ninguno respondió a tratamiento antiviral
- 3(27%) normalizó la analítica
- No encontraron factores pre-TH capaces de identificar que pacientes desarrollarán HCF

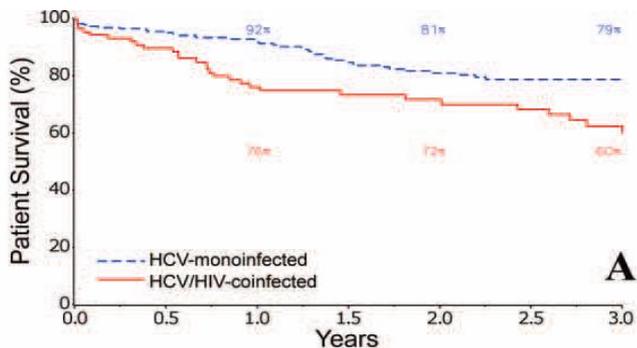
- Característica histológicas

- Fibrosis portal inmadura
- Mayor actividad lobular en VIH+
- Infiltrado portal menor en VIH+
- Colestasis en forma de pigmento hepatocelular mayor en VIH+
- Proliferación de ductos biliares menor en VIH+
- Fibrosis perisinusoidal menor en VIH+
- Enfermedad veno-oclusiva precedió a la forma de HCF

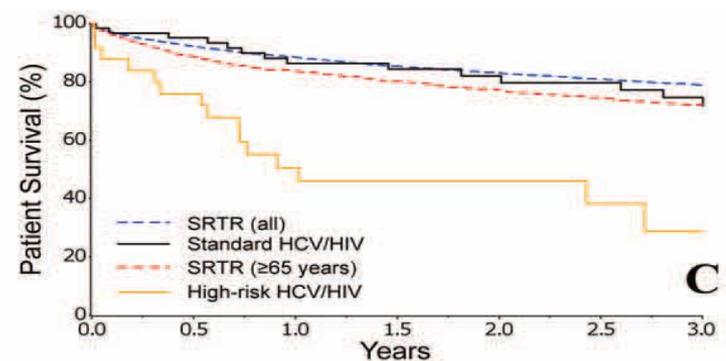
Resultados de los pacientes TH y con infección VIH

Serie Americana 2012

- Estudio prospectivo multicéntrico Americano
- 89 pacientes (co-infección VIH-VHC) vs 235 mono-infectados
- Resultados
 - Supervivencia a **3 años 79 vs 60%** ($p < 0,01$)
 - Variables asociadas con peor pronóstico: **donante añoso, THR, IMC < 21, donante VHC+**
 - En ausencia de estas variables: curvas de supervivencia similares



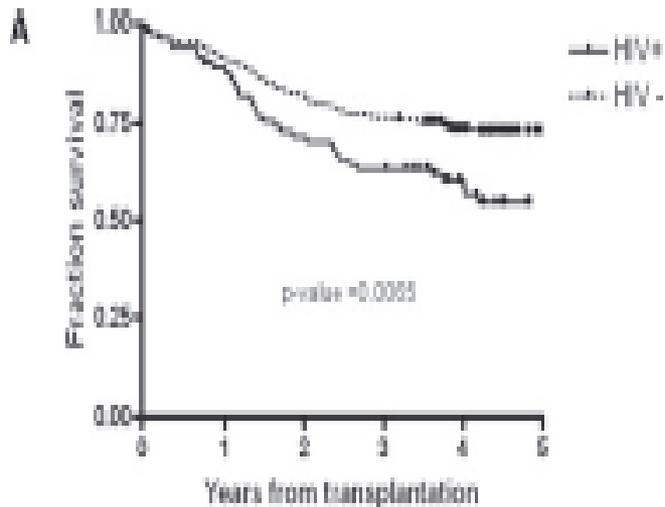
No. at Risk	0	1	2	3
HCV	183	116	70	
HCV-HIV	60	43	26	



No. at Risk	0	1	2	3
Standard HCV-HIV	64	48	32	22
High Risk HCV-HIV	25	11	8	2

Serie Española

85 pacientes Co-infectados VIH-VHC frente a 252 VHC mono infectados



HIV-	252	225	202	188	187	112
HIV+	84	72	58	51	33	16

- Factores asociados con supervivencia global:
 - VIH+
 - G1
 - DRI
- Factores asociados a supervivencia en co-infectados:
 - MELD
 - Centro con TH en VIH<1/año
 - G1

VHC: sup al 1,3 y5º año: 90, 76 y 71%

VHC-VIH: sup al 1,3 y5º año: 88, 62 y 54%

Hepatocarcinoma y Trasplante Hepático en VIH

- Características del Hepatocarcinoma en candidatos a TH VIH+ vs VIH negativos:
 - N=21 VIH+ vs 65 VIH –

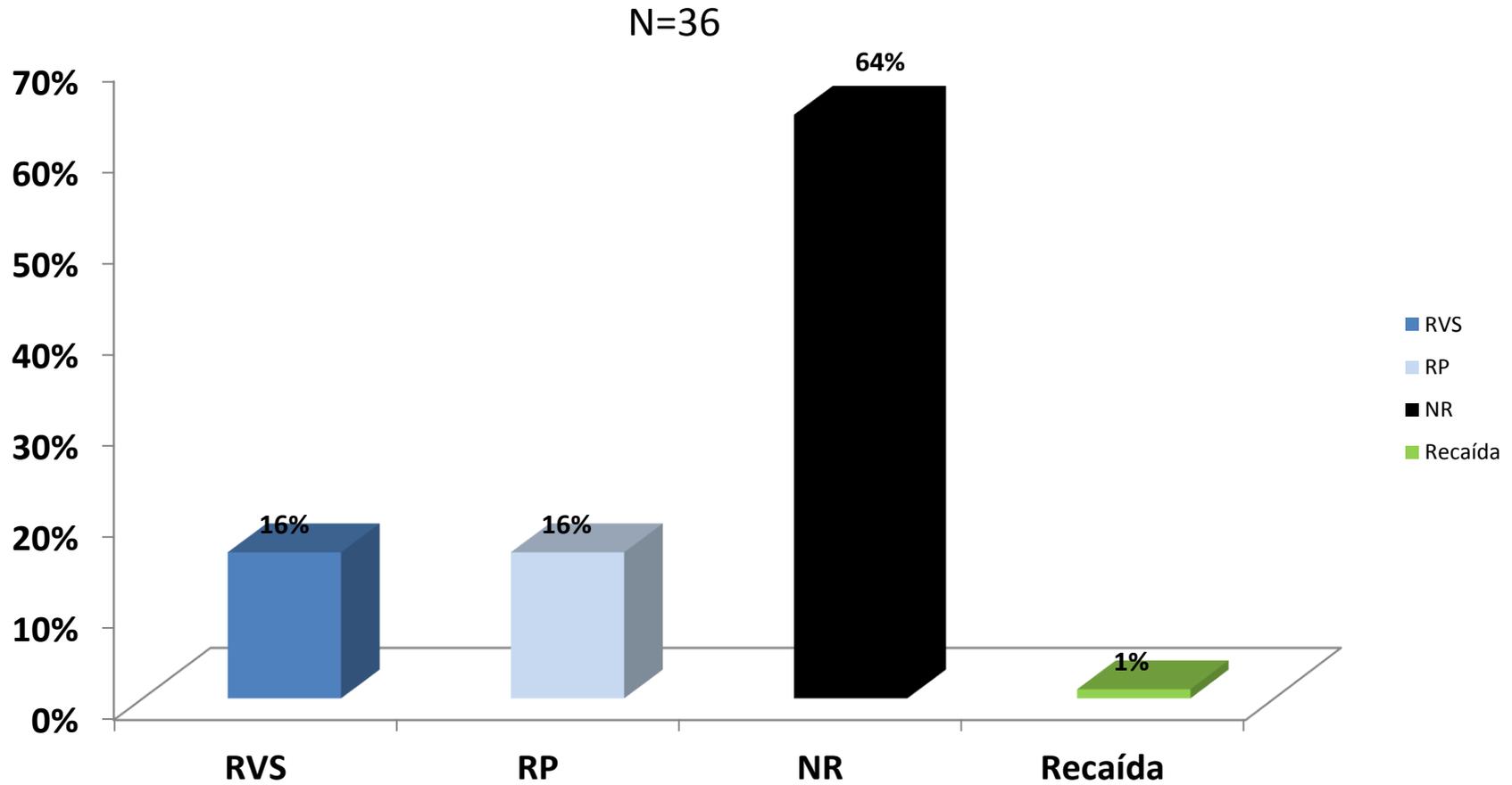
	VIH +	VIH -	p
Edad(años)	48	57	0.001
AFP(ng/ml)	16(3-7154)	13(1-552)	0.04
Salida de lista	23%	10%	0.08
-Supervivencia 3 ^{er} año	74%	85%	0.08
-Supervivencia sin recurrencia	69%	69%	0.09

En el análisis por intención de tratamiento, el VIH impacta los resultados del TH en el HCC

Indice

- Generalidades de la infección VIH y de la relevancia de la enfermedad hepática
- Trasplante Hepático en pacientes con infección VIH. Problemas de la co-infección VIH-VHC
- Tratamiento antiviral de la Hepatitis C recurrente en la era de los AAD en el contexto del TH

Eficacia del Tratamiento antiviral basado en Peg- INF+RBV en la recurrencia VHC post-TH en pacientes VIH



Tratamiento de la Hepatitis C recurrente en la era de los Antivirales de Acción Directa

- Paciente co-infectado y TH: «población especial»
- Situación actual:
 - Tasas de RVS similares a población mono-infectada y no TH
 - Precauciones especiales:
 - Interacción entre AAD y TARGA: cambio de TAR previo al tto
 - Interacción entre AAD y ICN: ajuste de dosis del ICN
 - Cosas no resueltas:
 - Tiempo necesario: 12 o 24 semanas
 - RBV si/RBV no

Eficacia de la Triple Terapia con BOC/TPV en el contexto del Trasplante Hepático

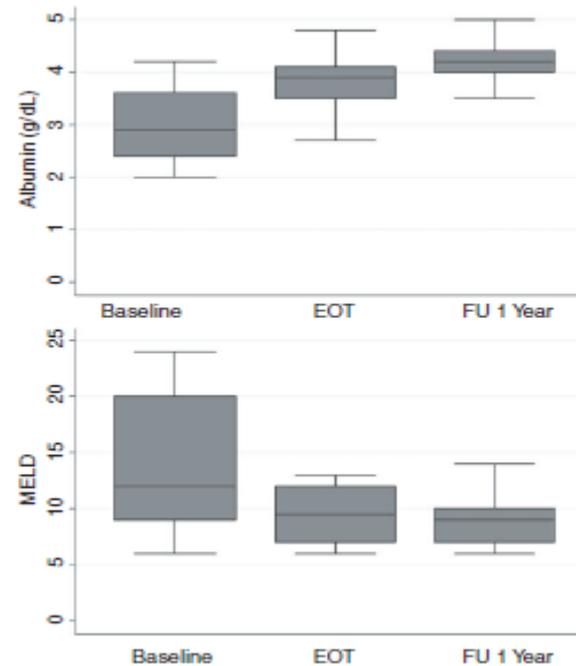
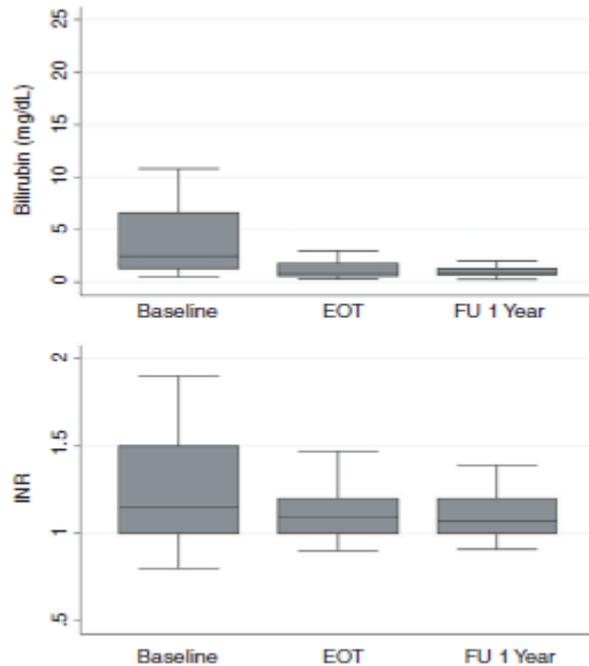
- N=7 pacientes
- Hepatitis C recurrente grave post-TH (Hepatitis C recurrente con F>2 o HCF)
- MELD (mediana) 22, Bilirrubina (mediana) 4,6
- RVS=Curación en 60% con TPV
- Toxicidad elevada: infecciones, rechazo, anemia (100%), Trombocitopenia (57%), Transfusiones (70%)
- Requerimiento de ajuste de dosis de Csa y Tac

Eficacia de nuevos AAD en población TH

- N=20 pacientes
 - 11 pacientes: SOF+RBV
 - 1 paciente: SOF+RBV+PegIFN
 - 3 pacientes: SOF+SIM+RBV
 - 5 pacientes. SOF+DCL+RBVDuración de tratamiento: 24 semanas
- Características de los pacientes
 - Cirrosis (n=11)
 - HCF (n=9)
 - Mediana MELD 12 (9-20)
 - Mediana Child 8(6-10)
 - Tiempo desde el TH:
 - HCF: 9 meses(4-11)
 - Cirrosis 58 meses (30-71)
- Eficacia: 89% RVS
- Tolerancia:
 - 2 muertes intra-tratamiento
 - 1 muerte al año del tto debido a progresión de la enfermedad hepática
 - Anemia en 30% (50% con EPO, Transfusiones 30%)
 - Infecciones 10%

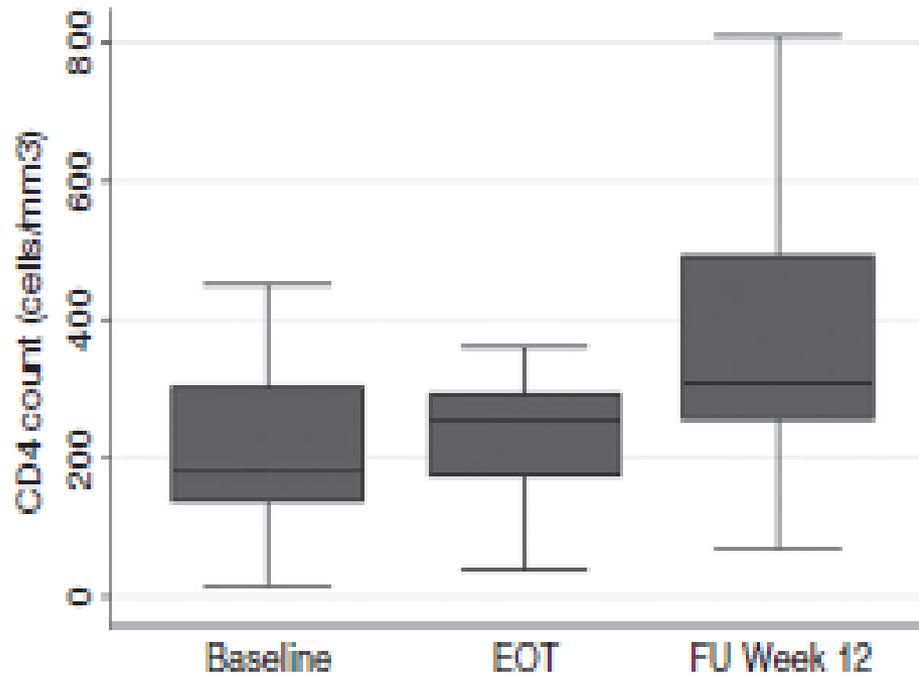
- N=29
 - 6 HCF, 10: Fibrosis avanzada
 - 76% G1
- Duración de tto:
- SVR: 97%
- No efectos adversos

Mejoría de los parámetros de función hepática tras el tratamiento



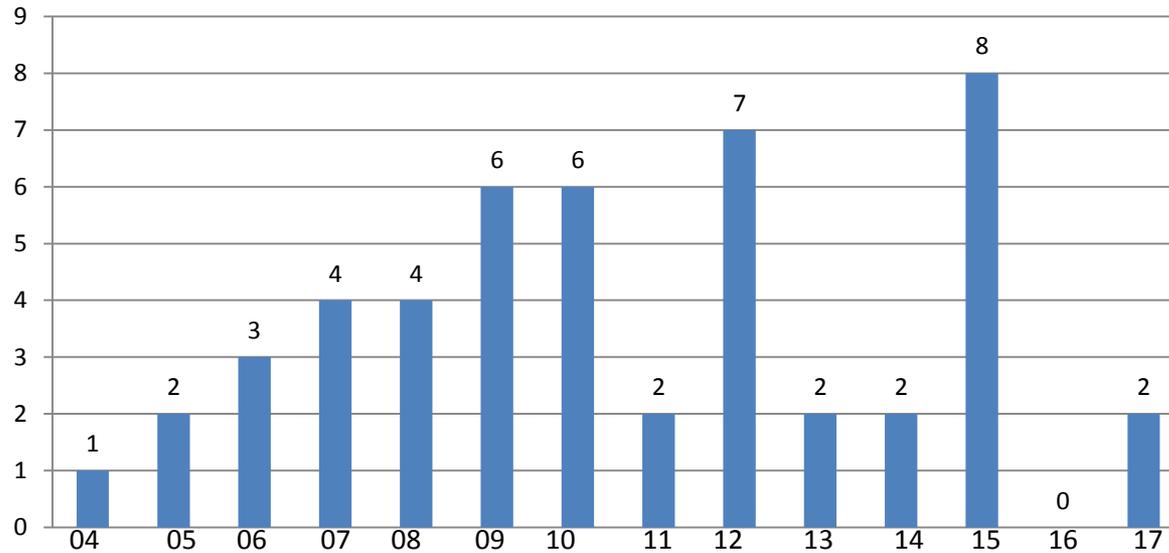
Mejoría del estado inmunológico tras el tratamiento

Sofosbuvir-based therapy in HIV liver transplant



Resultados en Hospital La Fe

- Nº de TH con co-infección desde 2004-2017: 49



Resultados en Hospital La Fe

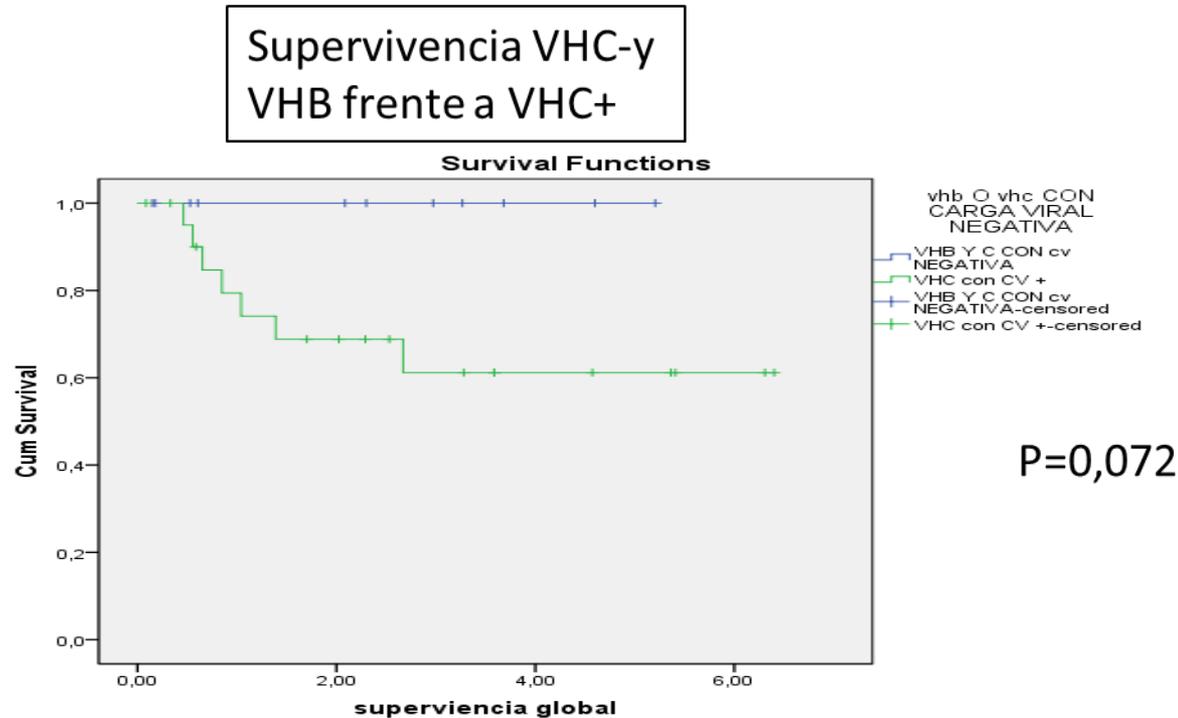
– Etiologías:

- VIH-VHC con carga viral + en el momento del TH=32
- VIH-VHC con RNA+ en el momento del TH=8
- VIH-VHB=8
- HCC=12

– Resultados:

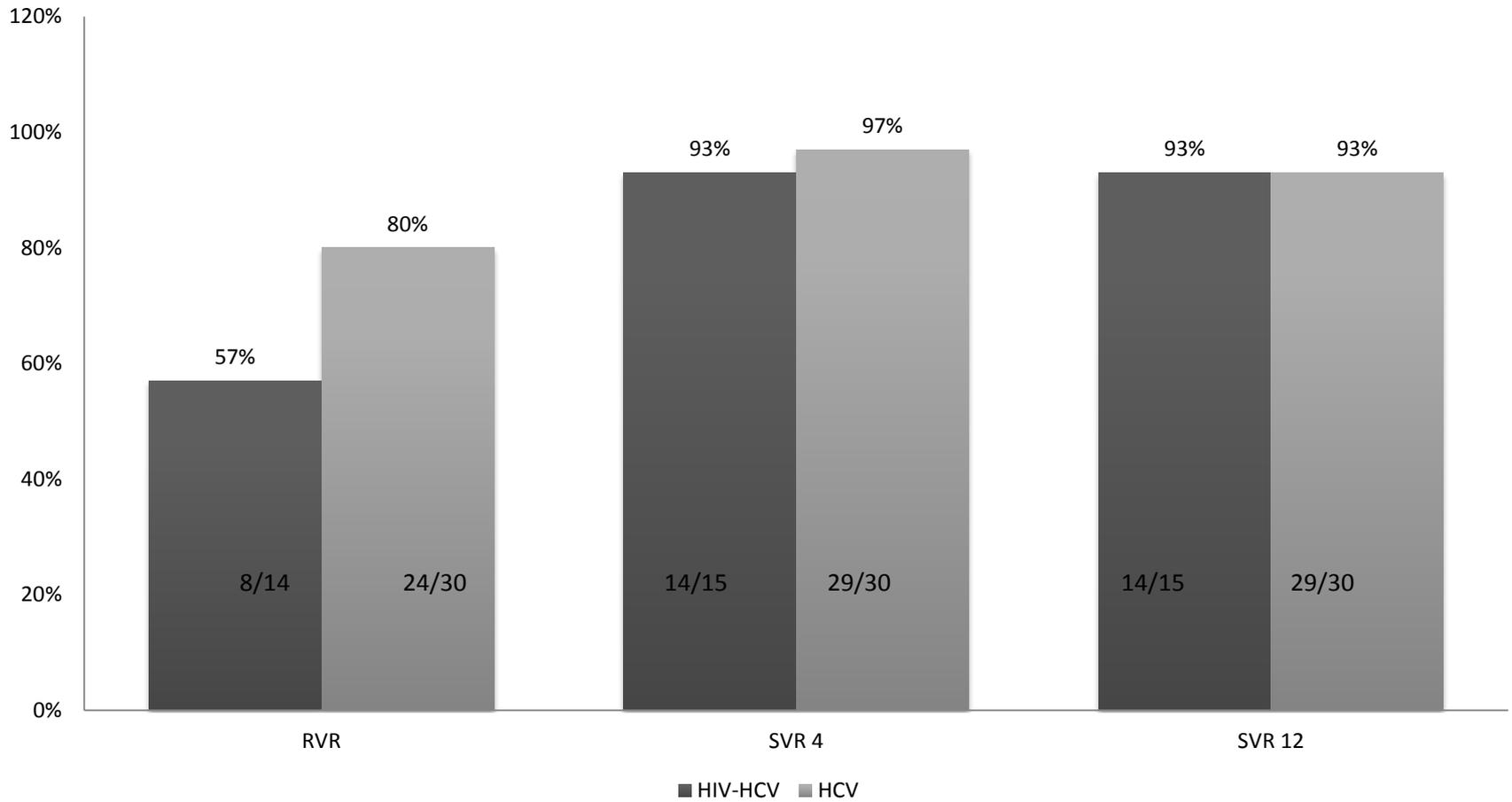
- Éxitus: 13
 - Causas: Hep C recurrente:4
 - HCF: 5
 - Tumor de novo:1
 - Recidiva HCC:1
 - Desconocido: 2

Evolución del paciente co-infectado frente a otros: Resultados 2012



- Supervivencia: 79, 61 y 61% al 1^{er}, 3^{er} y 5^o año en VHC+
- Supervivencia 100% en VHB y CV VHC neg

Resultados de eficacia del tratamiento antiviral en pacientes con TH y co-infección. Hosp. La Fe



Conclusiones

- El TAR ha cambiado el pronóstico de los pacientes con infección VIH
- La mortalidad por causa hepática en estos pacientes es de las más importantes
- Las series de trasplante hepático en pacientes co-infectados con cirrosis VHC han mostrado una peor supervivencia con respecto a otras indicaciones de TH en series históricas.
- Esta inferioridad de resultados en los pacientes con co-infección VIH-VHC cambiará con los nuevos AAA
- En el paciente trasplantado hepático y con co-infección VIH-VHC, los datos de eficacia del tratamiento antiviral con AAD son escasos pero las escasas series publicadas alcanzan tasas de RVS similares a los pacientes mono-infectados y con TH.
- El conocimiento de las posibles interacciones farmacológicas con los inmunosupresores y con el TARGA será de especial importancia con los nuevos AAD

• **Muchas Gracias**