

La Infección por CMV en el post-Trasplante Hepático de Pacientes con Cirrosis Viral es Factor Independiente de Recidiva Severa y Mortalidad

Rafael Bárcena¹, Ana Moreno², Santos del Campo¹, Alfonso Muriel³, Maria Luisa Mateos⁴, Jesús Fortún², Carmen Quereda², María Jesús Pérez-Elías², Jose Luis Casado², Javier Nuño⁵, Constantino Varona⁶, Alberto Moreno⁶, Fernando García-Hoz¹, Javier Graus¹, Carlos Arocena¹, Carlos Blesa¹, Santiago Moreno².

Unidad de Trasplante Hepático (Servicios de ¹Gastroenterología, ²Enfermedades Infecciosas, ⁵Cirugía General y Digestiva), y Servicios de ³Bioestadística Clínica, ⁴Microbiología y ⁶Anatomía Patológica.

Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España

Objetivos

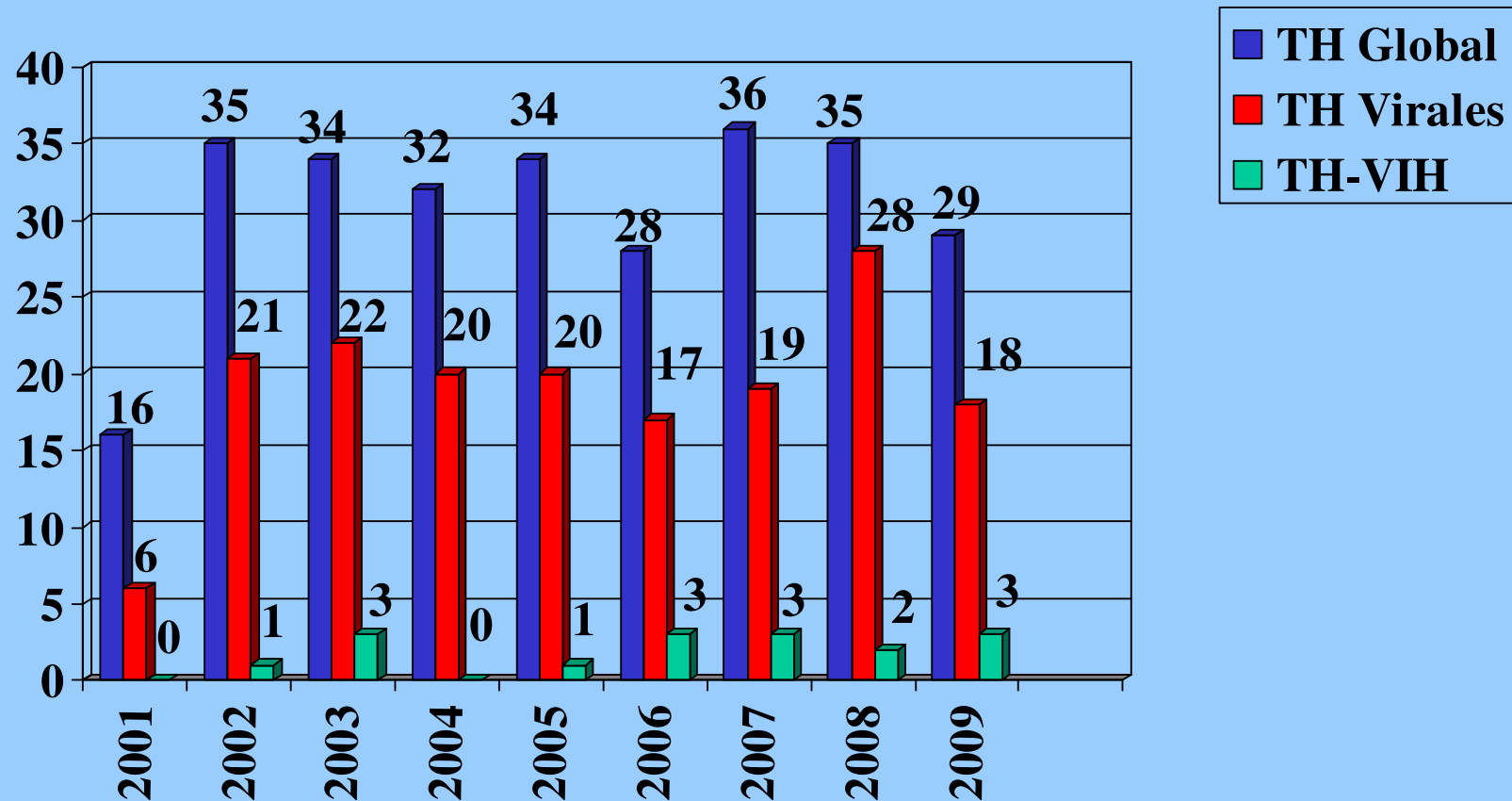
- Evaluar los Factores Predictivos de Mortalidad post-trasplante hepático (TH) en pacientes con cirrosis de etiología viral (VHC y/o VHB) desde la aceptación de pacientes VIH+.
- Evaluar Factores Predictivos de Infección por CMV
 - Viremia
 - Enfermedad de órgano terminal.
- Evaluar la incidencia y factores asociados a formas severas de recidiva viral:
 - **BH**: hepatitis colestásica aguda grave ó hepatitis colestásica fibrosante
 - **Bioquímica**: Ictericia y patrón de colestasis severo
 - **Viroológica**: Alta carga viral
 - **Evolutiva**: rápida evolución a fallo del injerto y tratamiento precoz con peg-IFN/RBV

Métodos

- **Pacientes**: todos los pacientes con cirrosis viral sometidos a TH
- **Período de estudio**: Enero 2001-Septiembre 2009.
- **Ámbito**: Hospital RyC (Centro de Referencia de TH).
- **Análisis estadístico**:
 1. Análisis Uni- y Multivariable de **Factores de Mortalidad post-TH***
Test de log-rank y Regresión de Cox.
 2. **Infección por CMV***
 - 2.1. Características de los pacientes con Infección por CMV (estadística descriptiva)
 - 2.2. Análisis Multivariable (Regresión Logística) de Factores asociados a CMV
 3. **Recidiva viral Severa**
 - 3.1. Características de los pacientes con recidiva viral severa (estadística descriptiva)
 - 3.2. Análisis univariante de factores asociados a recidiva viral severa (Chi-cuadrado, test de Fisher; regresión logística binaria).

* *pacientes con supervivencia >90 días (N=149)*

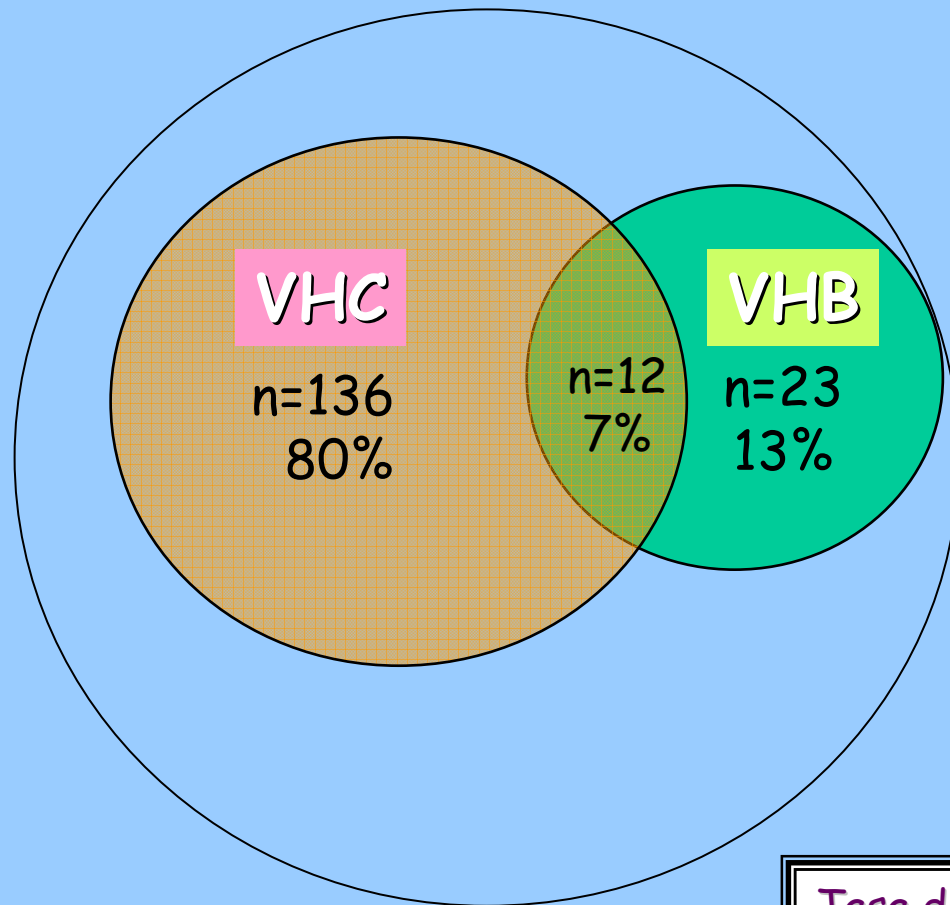
Resultados (I): TH/Año



Etiología Vírica: 171/279 (61%)

Mediana de seguimiento post-TH: 91 semanas (0-431)

Resultados (II): Etiología



VHC N=148

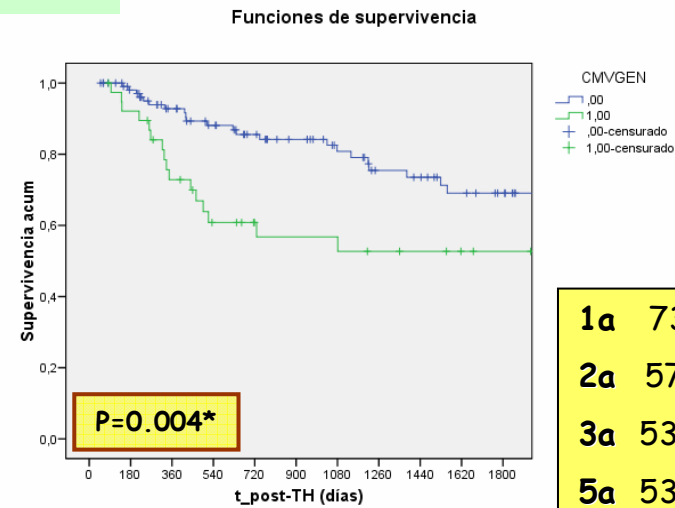
VHB N= 23

VIH⁺ N=16 (9%)

Tasa de coinfección VHC/VHB mayor en el VIH⁺
5/16 (31%) vs 7/132 (5%) P=0.004*
Ningún paciente VIH⁺ cirrosis VHB aislada

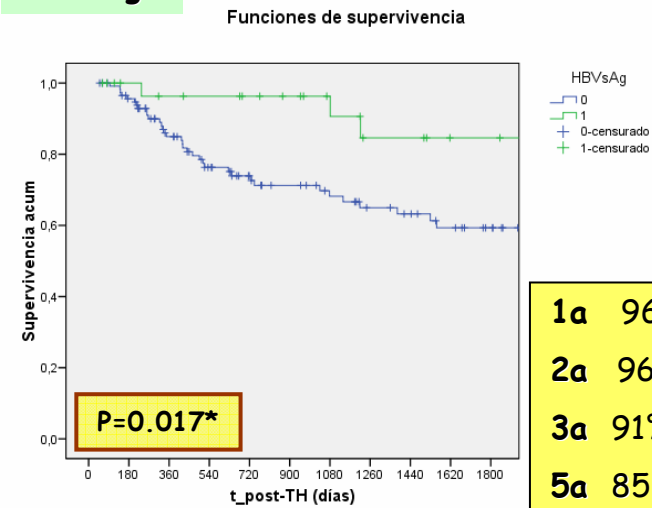
Análisis Univariable de Factores de Supervivencia post-TH

CMV



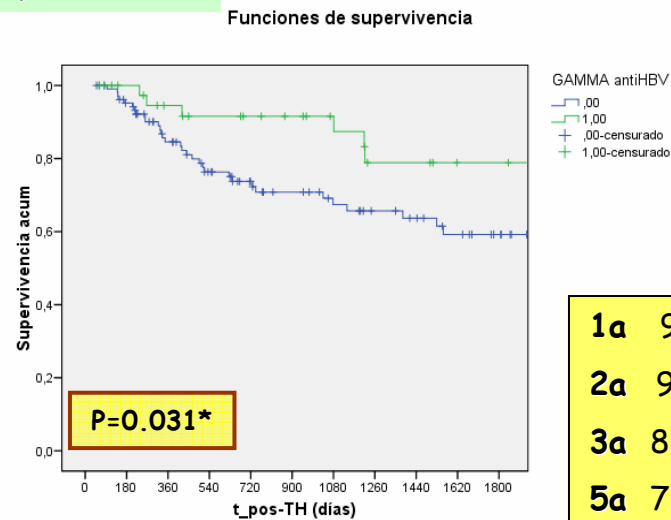
1a 73% vs 93%
2a 57% vs 87%
3a 53% vs 81%
5a 53% vs 69%

VHBsAg+



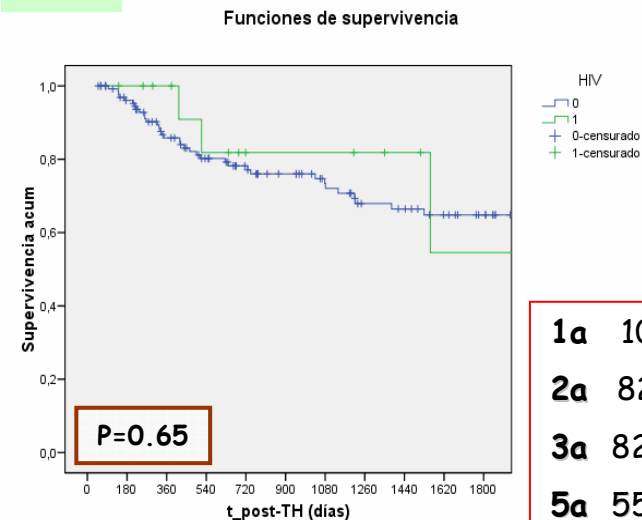
1a 96% vs 85%
2a 96% vs 73%
3a 91% vs 68%
5a 85% vs 59%

γG-antiVHB



1a 94% vs 84%
2a 92% vs 72%
3a 87% vs 67%
5a 79% vs 59%

VIH



1a 100% vs 86%
2a 82% vs 77%
3a 82% vs 72%
5a 55% vs 65%

Variables cuantitativas: MELD-TH (p=0.019); Edad del receptor (p=0.19)

Sexo del donante: p=0.096

Resultados (IV) *

Regresión de Cox. Factores de mortalidad post-TH

- Variables incluidas en el modelo: Sexo del donante, CMV, VHBsAg+, Edad del receptor, MELD-TH.
- **Factores Independientes de Mortalidad post-TH:**
 - **Edad del receptor**: HR 1.056; IC95% 1.017-1.096; p=0.004*
 - **MELD-TH**: HR 1.101; IC95% 1.038-1.168; p=0.001*
 - **CMV**: HR 2.817; IC95% 1.477-5.374; p=0.002*

Resultados (V) *

Características de los pacientes con infección CMV (n=39)

Varones (%)	26 (67%)
Edad (mediana, rango)	48 (40-54)
Missmatch (n,%)	1 (2,6%)
- viremia tardía (día +674)	
Días a infección CMV* (mediana, rango)	39 (23-425)
- <90 días (n, %)	29 (76%)
Etiología viral (n, %)	
- sólo VHC	36 (92%)
- sólo VHB	3 (8%)
- VHC/VHBsAg+	0
Coinfección VIH (n,%)	6 (15%)
Infección CMV (n,%)	
- viremia	32 (82%)
- enfermedad de órgano (biopsia)	7 (18%)
Tratamiento con Ganciclovir (n,%)	39 (100%)

* Donante IgG-CMV+/Receptor IgG-CMV+

Resultados (VI) *

Análisis Univariante de Factores asociados a infección CMV* (I)

	CMV (N=39)	No CMV (N=110)	P
Edad del donante (media \pm DS)	49 \pm 19	54 \pm 18	0.11
Edad del receptor (media \pm DS)	49 \pm 10	52 \pm 9	0.12
Receptor varón (n, %)	26 (67%)	86 (78%)	0.15
Concordancia d/r (n, %)	19 (51%)	71 (65%)	0.13
Rechazo (n, %)	18 (46%)	32 (29%)	0.053
Bolos de esteroides (n, %)	16 (41%)	22 (20%)	0.01*
VHBsAg+ (n, %)	3 (8%)	29 (26%)	0.015*
Gammaglobulina anti-B (n, %)	6 (15%)	36 (33%)	0.039*

* Excluidos pacientes con mortalidad precoz

Resultados (VII) *

Análisis Univariante de Factores asociados a infección CMV (II)

	CMV (N=39)	No CMV (N=110)	P
MELD-TH (media \pm DS)	16 \pm 6	16 \pm 6	0.77
CHC (n, %)	21 (54%)	53 (48%)	0.54
Sólo CHC (n, %)	14 (36%)	36 (33%)	0.74
Donante varón (n, %)	17 (46%)	59 (54%)	0.39
Infección VIH (n, %)	6 (15%)	10 (9%)	0.36
VHC (n, %)	36 (92%)	93 (84%)	0.22

* Excluidos pacientes con mortalidad precoz

Resultados (VIII) *

Regresión logística. Factores independientes de CMV

- Variables incluidas en el modelo: Edad del donante, Edad del receptor, concordancia d/r, uso de bolos de esteroides, VHBsAg+.
 - **Factores Independientes de CMV post-TH:**
 - **Edad del donante**: OR 0.974; IC95% 0.952-0.997; p=0.028*
 - **Concordancia d/r**: OR 0.351; IC95% 0.148-0.835; p=0.018*
 - **VHBsAg+**: OR 0.160; IC95% 0.039-0.648; p=0.01*
- **Bolos de esteroides**: OR 3.930; IC95% 1.629-9.477; p=0.002*

Resultados (IX) *

Características de los pacientes con Recidiva Severa (n=18)

Edad (mediana, rango)	49 (33-66)
Varones (%)	13 (72%)
Etiología viral (n, %)	
- sólo VHC	18 (100%)
- genotipo 1	18 (100%)
Anatomía patológica (n, %)	
- Hepatitis colestásica fibrosante	11 (61%)
- Hepatitis colestásica aguda	4 (22%)
- Otras formas severas	3 (17%)
Coinfección VIH (n,%)	3 (17%)
BR (mg/dl; mediana, rango)	12 (3-33)
GOT (U/l; mediana, rango)	268 (62-1083)
GPT (U/l; mediana, rango)	342 (29-765)
GGT (U/l; mediana, rango)	1012 (282-5837)
FA (U/l; mediana, rango)	350 (110-776)
RNA-VHC (log ₁₀ UI/ml; mediana, rango)	7,15 (6,54-8,3)

Analítica correspondiente al momento de la Biopsia Hepática

Resultados (X)

Análisis Univariante de Factores asociados a Recidiva Severa (I)

	Severa (N=18)	No Severa (N=153)	P
Edad del donante (media \pm DS)	61 \pm 16	52 \pm 19	0.051
Edad del receptor (media \pm DS)	48 \pm 10	52 \pm 10	0.15
Donante femenina (n, %)	12 (71%)	69 (46%)	0.05
VHBsAg+ (n, %)	0	35 (23%)	0.026*
Gammaglobulina anti-B (n, %)	0	45 (29%)	0.004*
CMV (n, %)	12 (67%)	30 (20%)	0.0001*
Etiología VHC "pura" (n, %)	18 (100%)	118 (77%)	0.026*

Resultados (XI)

Análisis Univariante de Factores asociados a Recidiva Severa (II)

	Severa (N=18)	No Severa (N=153)	P
MELD-TH (media \pm DS)	16 \pm 6	16 \pm 6	0.85
Rechazo (n, %)	7 (39%)	46 (30%)	0.44
Bolos de esteroides (n, %)	6 (33%)	35 (23%)	0.38
CHC (n, %)	10 (56%)	77 (50%)	0.54
Sólo CHC (n, %)	8 (44%)	51 (34%)	0.36
Receptor varón (n, %)	13 (72%)	117 (76%)	0.77
Concordancia d/r (n, %)	8 (47%)	94 (63%)	0.21
Infección VIH (n, %)	3 (17%)	13 (9%)	0.38

Resultados (XII)

Evolución de los pacientes VHC según Severidad Histológica

	Severa (N=18)	No Severa (N=130)	P
Peg-IFN+RBV (n,%)	18 (100%)	35 (27%)	0.0001*
- Días desde TH-tto VHC	126 (27-260)	465 (59-2371)	0.0001*
- PCR-VHC basal (log10 UI/ml)	7.15 (6.54-8.3)	6.6 (5.15-8.08)	0.012*
Exitus (n, %)	11 (61%) 82% vs 29% si HCF	9 (26%)	0.012*

Conclusiones (I)

- En pacientes sometidos a TH por cirrosis viral y supervivencia >90 días, la infección por CMV fue factor independiente de mortalidad, y también se observó su asociación a formas severas de recurrencia VHC.
- La incidencia global de infección CMV fue 26%, con sólo un caso (2,6%) de mismatch (receptor IgG-/donante IgG+).
- Fue un evento precoz (<90d en el 74% de los casos), manifestado en el 82% de los casos como viremia, y el 100% de los pacientes fueron tratados con Ganciclovir.
- El único factor independiente asociado al desarrollo de infección por CMV fue el uso de bolos de esteroides (OR 3.9; p=0.002), siendo factores protectores la edad del donante, la concordancia d/r, y la presencia de VHBsAg+.
- La coinfección VIH no se asoció de forma significativa a una peor supervivencia en los primeros 5a del TH, ni tampoco a un riesgo mayor de infección por CMV.

Conclusiones (II)

- La tasa global de formas severas de recidiva viral fue del 10%, observada exclusivamente en pacientes con cirrosis VHC y genotipo 1.
- En todos los pacientes fue un fenómeno observado en el primer año después del TH (mediana 94 días).
- En pacientes VHC, la presencia de VHBsAg+, ó la profilaxis con gammaglobulina anti-VHB fueron factores protectores de formas severas de recidiva viral.
- A pesar del uso precoz de peg-IFN/RBV, la mortalidad fue elevada (61%), con una mediana de supervivencia tras el TH de 364 días (<1a en el 50%).
- La coinfección VIH no se asoció a un riesgo mayor de formas severas de recidiva VHC, pero en nuestra serie todos los exitus en pacientes VIH (N=3/16, 19%) se debieron a recidiva VHC (2 HCF y un caso de cirrosis precoz).