

Simposio Hepatitis Virales y Trasplante de Organos Sólidos

23 de marzo de 2021

**Uso de Donantes HCV-Positivos en
Trasplantes de Organos Sólidos**

Federico G. Villamil, FAASLD



abbvie

Hace 30 años

1991

**716 donantes cadavéricos → 13 anti-HCV positivos
29 trasplantes (renal 19, cardíaco 6 y hepáticos 4)**



Hepatitis C en 14 receptores (48%)

- ▶ Hepatitis crónica en 12
- ▶ Hepatitis subfulminante en 2

1992

**13 donantes con HCV RNA (+)
Transmisión al 100% de los receptores**

La Conclusión de los 90

Los donantes con HCV transmiten la infección a los receptores y no deben ser utilizados



Uso de donantes HCV-positivos para receptores HCV-positivos

- ▶ **Expansión del pool de donantes**
- ▶ **Hepatitis C en el receptor con opciones escasa o nulas de tratamiento**

**Para un trasplantado nunca es
bueno tener hepatitis C**

Historia Natural de la Hepatitis C en Receptores de Trasplante Hepático

Hepatitis en el 80-100% de los pacientes



Fibrogénesis acelerada



Rápida descompensación de la cirrosis

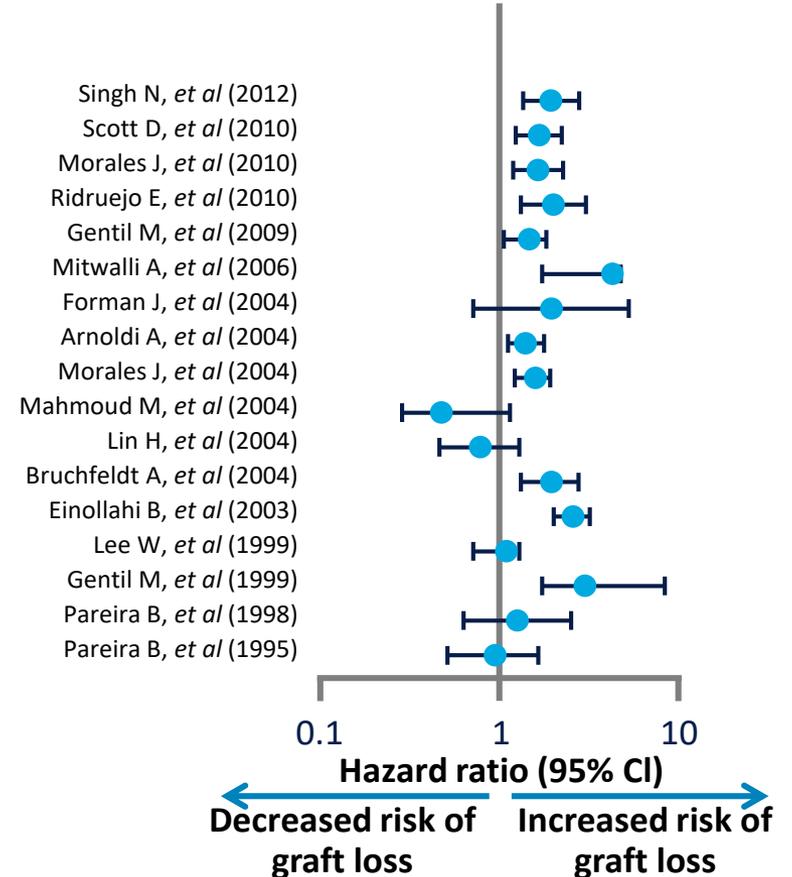
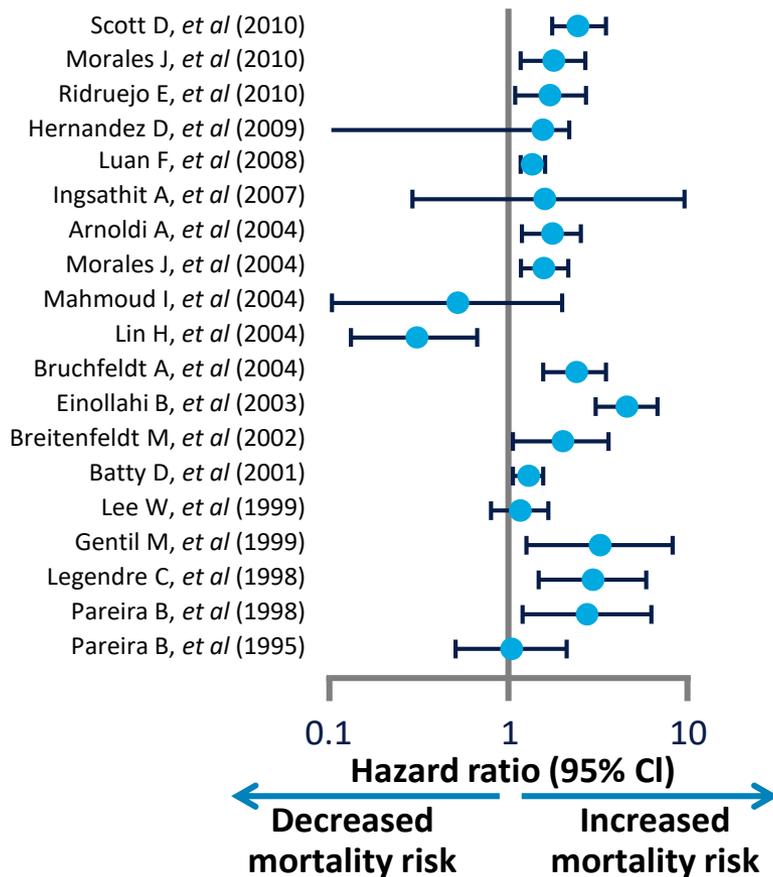


Disminución de la sobrevida

El HCV es un Predictor Independiente de la Sobrevida de Pacientes e Injertos Luego de un Trasplante Renal

HCV impact on **patient mortality** in two large meta-analyses: *¹ **HR 1.69** (95% CI = 1.33–1.97)² and 1.79 (95% CI = 1.57–2.03)³

HCV impact on **allograft loss** in two large meta-analyses: *¹ **HR 1.56** (95% CI = 1.22–2.004)² and 1.56 (95% CI = 1.35–1.80)³



* Adapted figures using the two meta-analyses.^{2,3}

1. Baid-Agrawal S, et al. *Am J Transplant* 2014; **10**:2206–2220;
2. Rostami Z, et al. *Hepat Mon* 2011; **11**:247–254; 3. Fabrizi F, et al. *J Viral Hepat* 2014; **21**:314–324.



Vasculopatía en Trasplantados Cardíacos con HCV

25 trasplantados con infección por HCV adquirida por donantes

Seguimiento: 4.2 ± 1.9 años

	HR (IC 95%)	Valor p
Vasculopatía	3.08 (1.52-6.20)	0.001
Vasculopatía severa	9.4 (3.3-26.6)	<0.0001
Muerte	2.8 (1.3-5.7)	0.006

Un Cambio de Nomenclatura

En el 2015 el UNOS decidió investigar NAT para HCV (HCV RNA) en todos los donantes de EEUU

Anti-HCV (+)/NAT (-)	Curado (AAD) o falso (+)
Anti-HCV (+)/NAT (+)	Infección activa
Anti-HCV (-)/NAT (+)	Ventana (IVDU) o falso (+)
Anti-HCV (-)/NAT (-)	No HCV

Falsos (+) del NAT en donantes de órganos: <0.2%

Donantes HCV virémicos o no virémicos

Trasplante Renal con Donantes NAT-Negativos en Receptores HCV-Negativos

32 trasplantados con seguimiento de 10 ± 3 meses

- ◆ **Seroconversión a anti-HCV en 14 (44%)**
- ◆ **Ninguno HCV RNA (+) post-trasplante**

Trasplante Hepático con Donantes NAT-Negativos en Receptores HCV-Negativos

25 pacientes con seguimiento de 11 meses (5-18)

- ◆ **4 (16%) presentaron HCV RNA (+) post-trasplante. Los 4 donantes tenían antecedentes de uso de drogas**
- ◆ **Todos RVS con AAD**

Riesgo de Transmisión con Donantes HCV no Virémicos

No es lo mismo el hígado que otros órganos

El HCV infecta los hepatocitos

El hígado es el reservorio del virus

Puede haber HCV residual luego de la RVS
con interferón

Autor	N	HCV RNA en hígado
McHutchison	400	7 (1.7%)
Maylin	144	2 (1.7%)

Conclusiones

El uso de donantes anti-HCV (+)/NAT (-) en receptores HCV (-) se asocia a un muy bajo transmisión, especialmente en órganos extrahepáticos

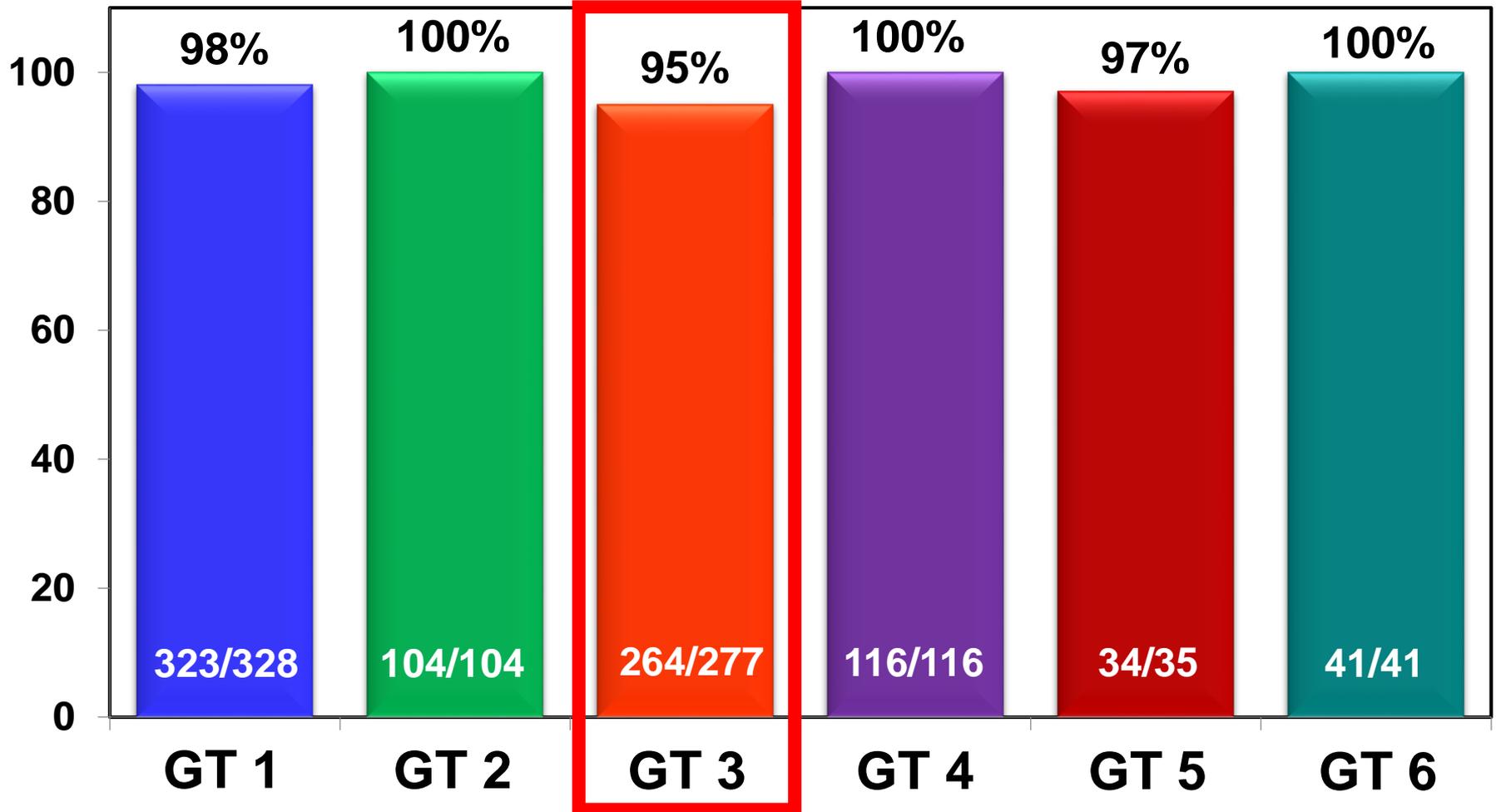
Es aconsejable solicitar HCV RNA luego del trasplante para diagnosticar y tratar la infección en forma precoz

Un Cambio Radical sobre los Donantes HCV Virémicos

**De contraindicación a transmisión intencional
en receptores HCV-negativos**

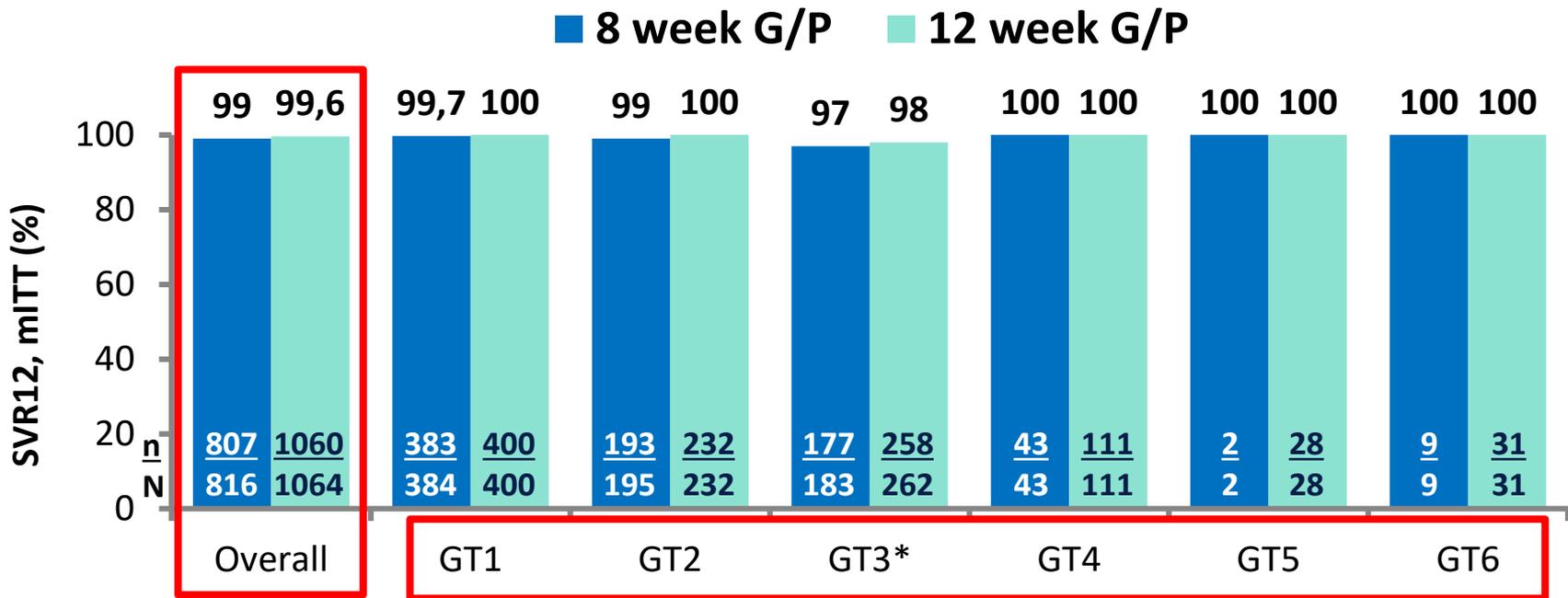
**Posibilidad de curar al 100% de los infectados por
HCV (AAD pangenotípicos)**

SOF-VEL X 12 Semanas en Genotipos 1-6 (ASTRAL 1 y ASTRAL 3)



GP por 8 o 12 Semanas en Pacientes con Genotipos 1-6 Naiive o NR SIN CIRROSIS

Siete estudios de fase 2 o 3 (1880 pacientes)



* Solo pacientes naiive

Fallos virológicos en el grupo de 8 semanas: 9/816 (1.1%):
breakthrough en 2 y recaída en 7

Un Cambio Radical sobre los Donantes HCV Virémicos

De contraindicación a transmisión intencional en receptores HCV-negativos

Posibilidad de curar al 100% de los infectados por HCV (AAD pangenotípicos)

Incremento del 350% de las muertes por sobredosis durante “la epidemia de opioides” (donantes jóvenes con menos comorbilidades)



El uso de donantes HCV NAT (+) permite acortar significativamente el tiempo de espera

Estrategias de Tratamiento con AAD

**Preventivo
(pre y post Tx)**

No genotipo. Puede evitar la transmisión. Requiere acceso garantizado a AAD

**Diferido
(primeros días)**

Paciente más estable. Tiempo para genotipificar y tramitar la cobertura del tratamiento

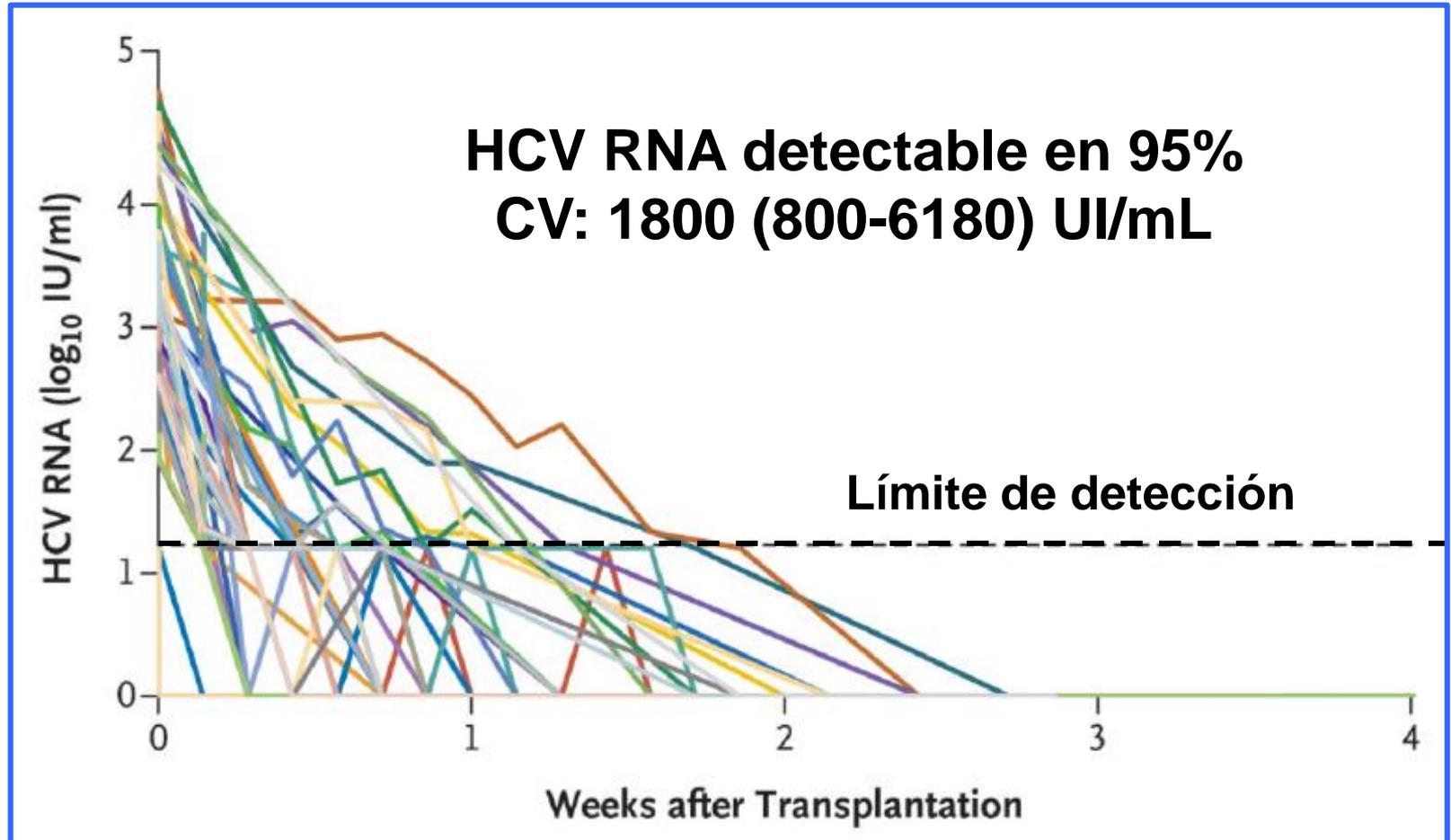
**Diferido
(semanas/meses)**

Mayor duración del tratamiento. La demora puede asociarse al desarrollo de complicaciones del HCV (FCH, GN)

Resultados virológicos (RVS) similares con todas las estrategias

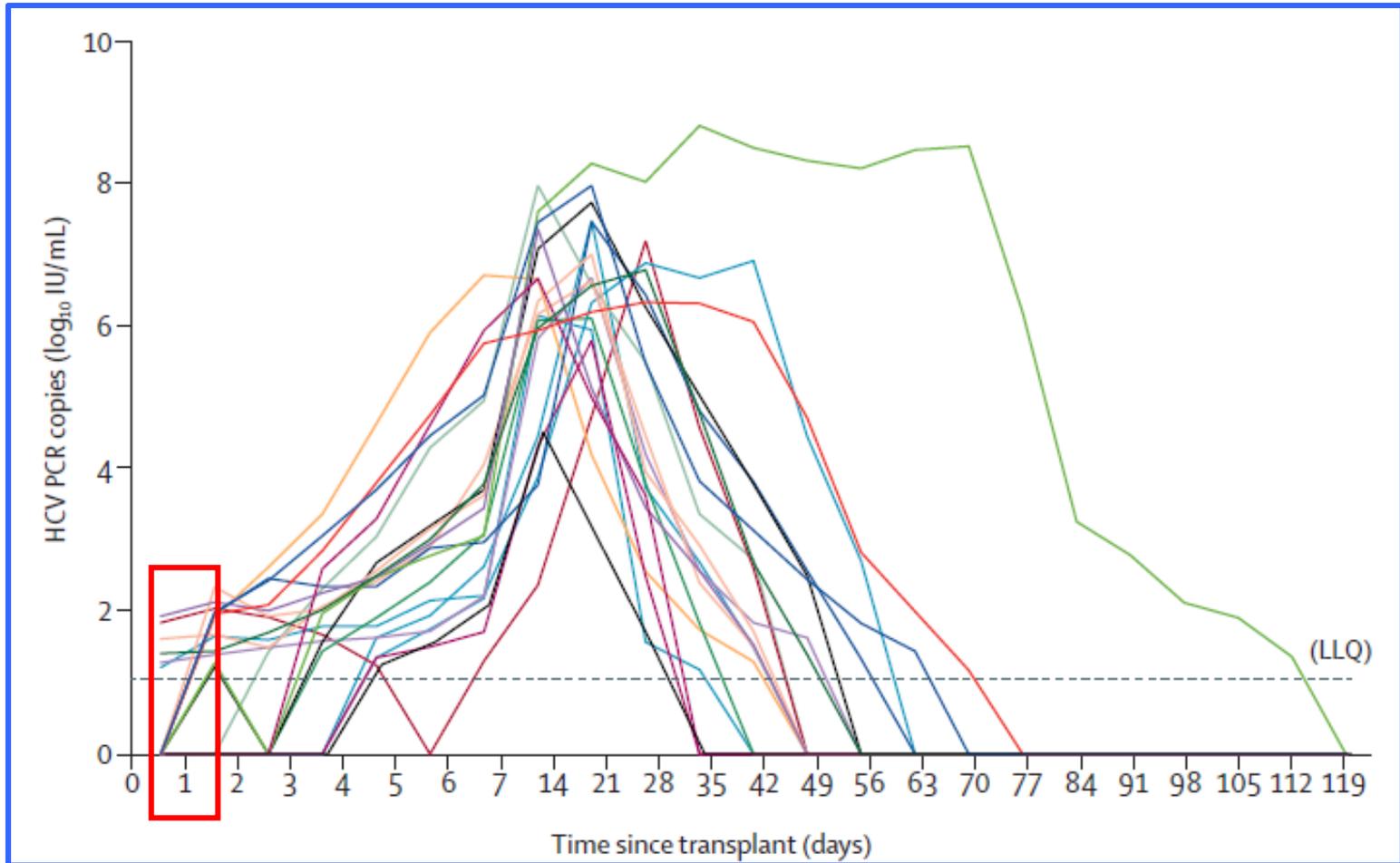
Uso de Donantes HCV Virémicos en Receptores HCV-Negativos de Trasplante Intratorácicos

Tratamiento Preventivo



Uso de Donantes HCV Virémicos en Receptores HCV-Negativos de Trasplante Pulmonar

Tratamiento Diferido (mediana de 21 días)



¿Cómo elegir el tratamiento?

**Regímenes basados en sofosbuvir
(ledipasvir, velpatasvir)**

**Contraindicado en pacientes que reciben
amiodarona y no es primera opción en pacientes
con insuficiencia renal severa**

Glecapevri-Pribentasvir

Contraindicado en los inmunosuprimidos con CsA

Uso de Donantes HCV Virémicos Utilizando AAD

Trasplante Cardíaco y Pulmonar

Uso de Donantes HCV Virémicos en Receptores HCV-Negativos de Trasplante Intratorácicos

Autor	Tipo de Tratamiento	N	Régimen de AAD	Duración (Semanas)	RVS
Wooley	Preventivo	44 ^a	GP	4	100%
Bethea	Preventivo	20 ^b	GP	8	100%
Cypel	Diferido (21 días)	20 ^c	SOF-VEL	12	90% ^d

a Pulmonares 36, cardíacos 8

b Cardíacos

c Pulmonares

d Retratamiento con RVS

Uso de Donantes HCV Virémicos Utilizando AAD

Trasplante Renal

Uso de Donantes HCV Virémicos en Receptores HCV-Negativos de Trasplante Renal

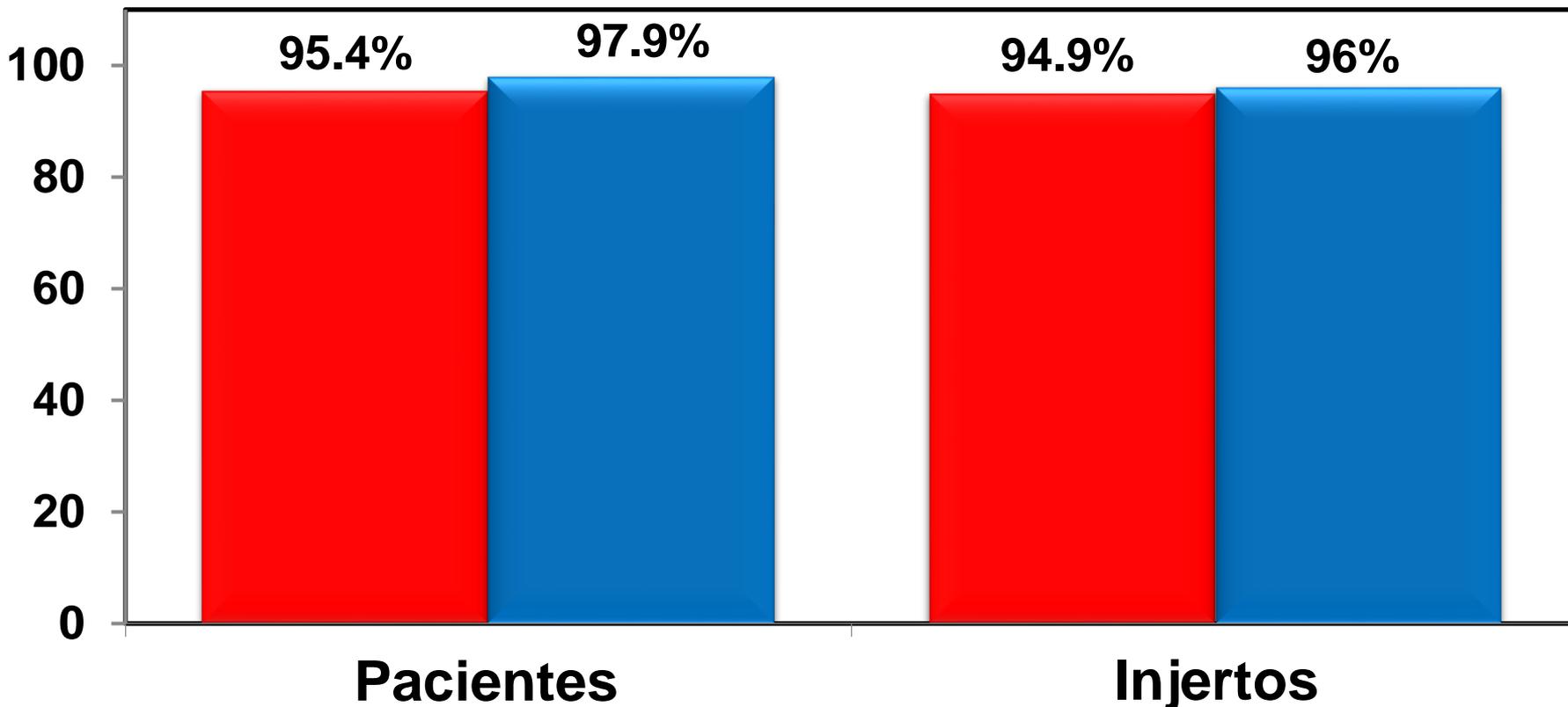
Autor	Tipo de Tratamiento	N	Régimen de AAD	Duración (Semanas)	RVS
Durand	Preventivo	10	GP	12	100%
Sise	Diferido (<5 días)	30	GP	8	100%
Molnar	Diferido (76 días)	53	Varios	≥12	100%

Durand CM y col (2018); Molnar MZ y col (2019); Sise ME y col (2020)

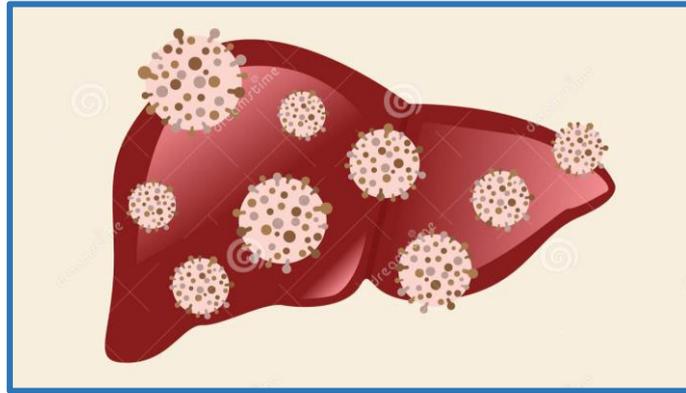
Sobrevida al Año de Trasplantados Renales con Donantes HCV Virémicos y no Virémicos

2014-2017: 379 donantes HCV NAT (+) apareados con 379 donantes HCV NAT (-)

 HCV Virémicos  HCV no Virémicos



Uso de Donantes HCV Virémicos Utilizando AAD



Trasplante Hepático

- **Biopsia del donante con F0-F2**
- **Probablemente requieran mayor duración del tratamiento que en otros trasplantes**

Uso de Donantes HCV Virémicos en Receptores HCV-Negativos de Trasplante Hepático

Autor	Tipo de Tratamiento	N	Régimen de AAD	Duración (Semanas)	RVS
Bethea	Diferido (<5 días)	9	GP	12	100%
Kwong	Diferido (43 días)	10	Basado en SOF	12-24	100%
Crismale	Diferido (42 días)	13	GP en 7, SOF en 6	12	100%
Ting	Diferido (37 días)	20	GP en mayoría	12	100%

Bethea E y col (2019); Kwong AJ y col (2019); Crismale JF y col (2019), Ting P-S y col (2019)

Resultados del Trasplante Hepático con Donantes HCV Virémicos en Receptores HCV-Negativos

UNOS 2016-2020

	Donante (+) Receptor (+)	Donante (-) Receptor (-)
Número	527	19166
Sobrevida Injerto:		
1 Año	91.0%	90.0%
2 Años	88.5%	87.0%

8 trasplantes en 2016 y 280 en 2029 (↑ 35 veces)

Trasplantes con Mismatch de HCV

Principios de Ética Médica

Autonomía: facultad de decidir luego de ser informado (consentimiento)

No maleficencia/beneficiencia: otorgar un beneficio médico con mínimo daño

Utilidad: generar el mayor beneficio posible al mayor número de individuos

Justicia: adjudicación equitativa de los donantes (informar centros que los usan)

Asignaturas Pendientes

Areas que requieren mayor experiencia

- Frecuencia de rechazo celular y humoral (DSA)
- ¿Reactivación del HBV?
- Otras complicaciones post-trasplante
- Interacciones farmacológicas
- Duración óptima del tratamiento
- Acceso garantizado a los AAD pangenotípicos

Conclusiones

El uso de donantes anti-HCV (+)/NAT (-) en receptores HCV (-) se asocia a un muy bajo riesgo de transmisión, especialmente para los trasplantes con órganos extrahepáticos

El uso de donantes anti-HCV (+)/NAT (+) se asocia a excelentes resultados clínicos y virológicos cuando se utilizan AAD de alta eficacia idealmente en forma preventiva o en los primeros días del postoperatorio

Conclusiones

Con los datos disponibles no es claro todavía quiénes deben ser los receptores de los donantes HCV virémicos

¿Pacientes con HCV-positivo?

**¿Pacientes que no pueden esperar, independientemente de la presencia o ausencia de infección por HCV?
(emergencias)**

La decisión de aceptar donantes HCV virémicos debe ser tomada en el pre-trasplante para evitar el uso de dos tratamientos con AAD

Debe garantizarse la disponibilidad de AAD