

Hepatopatía en el Paciente Trasplantado Renal

Miguel Angel Gentil Govantes, Francisco Manuel González Roncero, Gabriel Bernal Blanco, Juan Manuel Pascasio Acevedo
Servicio de Nefrología y Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

La enfermedad hepática constituye un problema frecuente tras el trasplante renal (TR) (4-38%, según los criterios diagnósticos aplicados). Es también una causa importante de muerte sobre todo a partir de la segunda década de evolución post-TR. La mayor parte de los casos son pacientes con hepatitis C (VHC) o hepatitis B (VHB) conocida desde antes del TR, pero existe una amplia gama de procesos a considerar en el diagnóstico diferencial ([Tabla 1](#)).

Actitud ante alteraciones de la función hepática

Las elevaciones de transaminasas o colostasis, sobre todo de grado ligero, son muy frecuentes en los primeros meses post-TR. En la ([Figura 1](#)) se muestra un esquema general del planteamiento diagnóstico; para su interpretación debe combinarse con el contenido de la ([Tabla 1](#)). En los primeros 6 meses deben descartarse la transmisión de hepatitis por el órgano en los sujetos seronegativos a VHB-VHC o la reactivación en los seropositivos; también la posible incidencia de otras infecciones propias del postoperatorio temprano. Cuando las alteraciones son leves o moderadas puede adoptarse una actitud expectante con vigilancia analítica estrecha, porque con frecuencia se trata de trastornos transitorios. Debe realizarse un estudio de imagen con ecografía y/o TAC /RNM, con especial atención en los casos de colostasis. Si las alteraciones son graves o el curso se prolonga, está indicado el estudio conjunto con especialistas de Digestivo, pudiendo ser necesaria la realización de biopsia hepática.

HEPATOPATÍAS DE CAUSA INFECCIOSA Hepatitis C

La tasa de infección por VHC en pacientes de TR, estimada por la positividad a anticuerpos por ELISA (anti-VHC+), varía según las zonas geográficas del 3 al 68%. Entre los nuevos TR en España de los últimos años es de alrededor del 3-5% ([1](#)); el genotipo predominante, como en Europa, es el 1 (sobre todo el 1b). La gran mayoría adquirió el VHC antes del TR: son factores de riesgo la duración de la diálisis, el número de transfusiones y el TR previo. Muy ocasionalmente algún paciente se infecta a través del órgano trasplantado o de transfusiones peri-TR.

El estado de anti-VHC+ en el momento del trasplante renal es un factor pronóstico de peor supervivencia (SV) tanto del paciente como del injerto. Dos recientes metanálisis daban riesgos relativos de 1.69-1.85, y de 1.56-1.76, respectivamente, de peor SV del receptor anti-VHC positivo y de su injerto renal, en comparación con los anti-VHC negativos en el momento del TR ([2](#)) ([3](#)). La asociación se mantiene incluso en la época más reciente con los actuales inmunosupresores ([4](#))

En nuestro ámbito geográfico se ha comprobado esta asociación con el mismo orden de magnitud: el estudio colaborativo español de nefropatía crónica del injerto demostraba para los TR en sujetos anti-VHC+ un riesgo relativo de morir después del primer año de 1.59 y de perder el injerto de 1.31, en análisis multivariable con inclusión de los principales factores de riesgo ([5](#)). En un análisis similar

realizado en Andalucía para el periodo 2000-2013, los receptores anti-VHC + pre-TR tenían un riesgo relativo de fracaso del injerto censurado para muerte de 1.62, de magnitud similar al hecho de recibir un riñón de donante expandido o de estar inmunizado anti-HLA [6]. Los mecanismos por los que se produce este efecto perjudicial no están bien establecidos. En cuanto a la mortalidad, aparte de la esperable incidencia de enfermedad hepática terminal y de hepatocarcinoma asociados al VHC, podría haber una mayor incidencia de cáncer, infecciones y de enfermedad cardiovascular [7] [8]. Esta última asociación podría estar en relación, entre otros efectos directos e indirectos del VHC, con la mayor frecuencia de diabetes entre los trasplantados anti-VHC + según demuestran estudios monocéntricos y los metanálisis [9] [10]. Respecto al impacto sobre la SV del injerto (adicional a la muerte con riñón funcionando) podría atribuirse entre otros motivos a la mayor frecuencia de glomerulopatías relacionadas con el VHC [11], pero también de nefropatía crónica del injerto por mecanismos no bien establecidos [12].

Un aspecto decisivo de la asociación entre VHC y SV del trasplante es que parece estar ligada a la presencia de replicación del VHC en el momento del TR. Si bien la evidencia al respecto es limitada [13], un trabajo multicéntrico español [14] demostraba el efecto negativo de la replicación viral en comparación con los casos de serología positiva al VHC pero sin replicación, tanto sobre la SV del paciente como la del injerto.

En el momento del TR la mayoría (74-92%) de los VHC+ presenta viremia detectable (ARN-VHC por PCR) que tiende a persistir indefinidamente. En una muy pequeña fracción de pacientes se demuestra viremia VHC en ausencia de anti-VHC, debido al déficit de producción de anticuerpos por la inmunosupresión. También podrían darse casos de VHC "oculto" (ARN indetectable en plasma, pero presencia del virus en leucocitos), aunque se ha puesto en discusión que representen una fracción significativa [15]. Desde el punto de vista clínico y analítico, la mayor parte de los pacientes se mantiene estable tras el TR; la carga viral aumenta como efecto de la inmunosupresión, pero no de forma progresiva. Excepcionalmente, la enfermedad hepática puede cursar más agresivamente. La forma más grave es la hepatitis coléستásica fibrosante: replicación viral muy intensa, con un cuadro histológico característico y colestasis severa que puede desembocar en fallo hepático en pocas semanas. Existen estudios discrepantes respecto a la progresión histológica de la hepatopatía, pero probablemente en la mayoría el curso es lento e incluso permanece estable en una proporción elevada de casos (hasta el 60-80% en algunos trabajos). La correlación de los parámetros bioquímicos, del genotipo viral (tipos concretos o infección por más de una cepa) y de la carga viral con la evolución histológica es escasa. Por tanto, la valoración de la gravedad y evolución de la afectación hepática precisa de estudios especiales a realizar en colaboración con el hepatólogo: valoración de la fibrosis (índices no invasivos, Fibroscan®) y de la presencia de hipertensión portal (ecografía abdomen y doppler esplenoportal; endoscopia oral) y, en casos seleccionados, realización de biopsia hepática con/sin medida de gradiente de presión portal (en este caso al tiempo de la biopsia por vía transyugular).

El manejo del paciente con VHC en relación con el TR ha cambiado de forma radical desde la disponibilidad de los nuevos antivirales de acción directa (AAD).

Preparación pre-TR. A pesar de su asociación con un peor pronóstico del TR, el VHC no supone por sí mismo una contraindicación, puesto que se ha demostrado una mejor supervivencia de los VHC+ trasplantados en comparación con permanecer en lista de espera. Los candidatos a TR deberán ser estudiados en colaboración con Hepatología para decidir acerca de dos principales cuestiones:

- Indicación de un TR aislado versus un trasplante combinado hígado-riñón. La presencia de hepatopatía avanzada con insuficiencia

hepática o hipertensión portal significativa inclinará hacia el trasplante combinado.

- Pauta y momento de tratamiento con AAD del VHC+ con replicación viral activa, indicado incluso con grados bajos de fibrosis (F<3), por el efecto potencial sobre la evolución del posterior TR.

Las terapias disponibles hasta hace poco, basadas en el interferón (IFN), eran inaplicables tras el TR, por la alta frecuencia de disfunción renal, muchas veces irreversible [16]. Por ello, las guías nefrológicas (KDIGO) y las elaboradas por las Sociedades de Hepatología venían recomendando el tratamiento del VHC antes de la inclusión en lista de espera de TR. El resultado con terapias basadas en IFN en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o en diálisis, especialmente el IFN- pegilado asociado a ribavirina, era bastante satisfactorio en términos de respuesta viral sostenida (RVS), pero eran pautas de difícil manejo, de larga duración y gravadas por una tasa alta de efectos secundarios e interrupción de tratamiento [17]. En cambio, con los AAD se obtienen altas tasas de RVS con mínimos efectos adversos en tratamientos habitualmente de 12 semanas. El principal problema es que el fármaco más efectivo disponible hasta hace poco, el sofosbuvir, es de eliminación renal, no recomendado ante filtrados glomerulares por debajo de 30 ml/min. Se ha probado el uso de sofosbuvir a dosis reducida en pacientes en función disminuida o incluso en diálisis con aceptable tolerancia, si bien con tasa de RVS menor, del 86% [18]. No obstante, ya existen combinaciones alternativas como el 3D (paritaprevir-ombitasvir/ritonavir + dasabuvir) y la combinación elbasvir/grazoprevir, con buenos resultados en pacientes en ERC avanzada o diálisis con el genotipo más frecuente, el 1 (también para el 4) [19] [20]; para todos los genotipos, incluyendo los genotipos 2 y 3, podrá emplearse la combinación glecaprevir-pibrentasvir de mínima excreción renal [21].

El planteamiento en la actualidad es determinar si el tratamiento se realiza antes del TR o se postpone a disponer de una buena función renal tras el TR que amplíe las posibilidades terapéuticas. En la decisión se tendrá en cuenta el tiempo de espera previsible hasta el TR (en función del grupo ABO, estado de inmunización, posibilidad de un TR de donante vivo y otras circunstancias) y las características de la enfermedad hepática (genotipo del VHC, estadio de fibrosis, función hepática e hipertensión portal, tratamientos anteriores). En la (Figura 2) se muestra una propuesta de algoritmo de decisión para el manejo de esta situación.

Empleo de donantes VHC+

La tasa de transmisión del VHC por el TR de un órgano procedente de un donante VHC positivo es muy elevada (57-96%). Por tanto todos los donantes cadavéricos deberían tener una determinación de anti-VHC y en caso de positividad sus órganos no deben ser empleados en receptores VHC negativos. Hay un muy pequeño riesgo de adquisición del VHC a partir de órganos de donantes anti-VHC negativos con viremia (ARN-VHC positivos) por encontrarse en el periodo ventana o por falta de respuesta serológica [22]. Debe ser asumido dentro de los riesgos generales del TR, puesto que en la práctica ordinaria de la donación de cadáver no dispondremos del resultado pre-TR de pruebas nucleicas. Los riñones anti-VHC + pueden ser ofrecidos para receptores con infección VHC activa (ARN-VHC +) debidamente informados [23]. Esto se ha justificado al demostrarse que la supervivencia de los pacientes VHC+ /ARN-VHC+ trasplantados con riñones anti-VHC+ es superior a la de los que permanecen en lista de espera, y a que la aceptación de un donante VHC+ acorta notablemente el tiempo en espera de un órgano [24]. Estudios realizados en el registro estadounidense indicaban peor SV en los receptores de donantes VHC positivos. Sin embargo, una amplia experiencia en nuestro país ha mostrado buenos resultados a medio plazo de esta estrategia [25].

Existe la preocupación de que pueda transmitirse y sobreinfectar con VHC de un genotipo distinto al que portaba el receptor, hecho

que se ha demostrado ocasionalmente. La disponibilidad de los AAD de alta eficacia va a modificar sustancialmente todo este escenario. Por una parte, muchos de los candidatos potenciales a recibir un órgano VHC+ serán tratados previamente y llegarán curados al TR, dejando de ser candidatos a recibir un órgano VHC+. Por otro lado, el riesgo de provocar una sobreinfección por un genotipo distinto es minimizado por la posibilidad de tratamiento efectivo postrasplante [26].

En el TR de donante vivo es obligado realizar una determinación de ARN-VHC del donante, además de la serología. Ante un donante vivo VHC+ podría plantearse igualmente la donación a su receptor VHC+ si se considera más ventajoso que esperar al tratamiento efectivo de la pareja. La donación procedente de un sujeto VHC+ con viremia negativa espontánea o tras tratamiento efectivo (asegurado por una viremia negativa de al menos un año) para un receptor VHC negativo, es una situación especial sobre la que no hay suficiente información. En teoría el donante podría considerarse curado y sin riesgo de transmisión; hay al menos una pequeña serie [27] y un caso en España [28] de donaciones de este tipo con buen resultado.

Manejo postrasplante del paciente VHC+

Los nuevos AAD son utilizables tras el TR y ofrecen resultados óptimos con buena tolerancia. De ahí que las últimas recomendaciones de las Sociedades de Hepatología ya aconsejen el tratamiento sistemático del VHC tras el TR (si no es posible hacerlo antes) con pautas libres de interferón. En pacientes con TR se han comunicado ya resultados excelentes del uso de sofosbuvir en combinación con otros antivirales (simeprevir, daclatasvir y especialmente en combinación coformulada con ledipasvir) con o sin ribavirina [29] [30] [31]. En España dos estudios multicéntricos han comprobado ya las altas tasas de respuesta viral con buena tolerancia con diversas combinaciones de AAD [32] [33].

No obstante, subsisten importantes cuestiones por aclarar:

1) Tratamiento de los casos de TR con función renal reducida (filtrados inferiores a 30 ml/min) en los que el uso del sofosbuvir no está indicado. Puede recurrirse a las nuevas asociaciones 3D y grazoprevir-elbasvir, con o sin ribavirina. No obstante presentan el grave problema de la fuerte interacción con los inmunosupresores, especialmente tacrolimus (el 3D) y ciclosporina (grazoprevir-elbasvir), que desaconseja su uso en muchos pacientes trasplantados. Esta cuestión podría estar en vías de solución para gran parte de los casos mediante el uso de la asociación glecaprevir-pibrentasvir.

2) Tratamiento de determinados genotipos (2 y 3 en nuestro país) que dependían hasta ahora de la combinación de sofosbuvir con ribavirina. Esta última puede determinar efectos secundarios significativos, fundamentalmente anemia, en trasplantados con función reducida y que emplean inmunosupresores mielodepresores como micofenolato o iMTOR. También este obstáculo podrá ser salvado mediante el empleo de la combinación sofosbuvir-velpatasvir [34] o glecaprevir-pibrentasvir.

Además se ha sugerido que el tratamiento con AAD podría asociarse a reactivación del virus de la hepatitis B en los individuos coinfectados y a un mayor riesgo de recurrencia tumoral en pacientes con hepatocarcinoma que han recibido tratamiento ablativo del mismo [35].

En términos prácticos la actitud aconsejable es el abordaje de forma coordinada con la Unidad de Hepatología. Como en el caso del tratamiento preTR, la pauta (combinación de fármacos, dosis y duración) se establecerá por el hepatólogo en función de las características de la hepatopatía, de la función renal y del tratamiento inmunosupresor de base (Tabla 2). El nefrólogo por su parte

mantendrá un seguimiento muy estrecho del paciente respecto a función renal, efectos secundarios y niveles de inmunosupresores. Pueden ser necesarios ajustes de dosis (aparte de la retirada transitoria de diversas medicaciones con interacción con los AAD), y en particular se ha descrito un descenso de niveles de anticalcineurínicos durante o al final del tratamiento por mejoría del metabolismo hepático.

No se ha establecido cuál es la pauta de inmunosupresión ideal en el TR en VHC+. No se ha podido demostrar un efecto nocivo de la inducción con anticuerpos, que usados adecuadamente incluso podrían mejorar la SV según un estudio retrospectivo [36]. En el trasplante hepático se ha asociado el empleo de bolos de esteroides con una peor evolución; en cambio no parece existir problema con dosis bajas de mantenimiento. Esta cuestión no está aclarada en el TR, aunque hay que recordar que el tratamiento del rechazo agudo con dosis altas de esteroides o anticuerpos podría ver incrementada su tasa de complicaciones infecciosas en este grupo de pacientes. Respecto a la elección de anticalcineurina, se han señalado dos aspectos: el tacrolimus resulta particularmente diabético en pacientes VHC+; la ciclosporina muestra capacidad inhibitoria del VHC in vitro. Por ello se han propuesto el empleo inicial preferente de ciclosporina y la conversión a CsA en los casos que desarrollan hiperglicemia [37], pero la ventaja de estos enfoques respecto a la SV no está adecuadamente probada. Se dispone de poca información sobre la repercusión de micofenolato o los iMTOR. La conversión a micofenolato (que muestra actividad virustática in vitro) se asoció en un estudio con un aumento de la carga viral; en contraposición, también se ha observado asociación a unos mejores resultados de SV [36]. Los iMTOR deben ser empleados con cautela dado el riesgo de que produzcan disfunción hepática. Como conclusión, en ausencia de evidencias sólidas, se recomienda el empleo de la pauta estándar de cada centro. Este enfoque se ve reforzado al considerar que el tratamiento efectivo con AAD probablemente sitúe al paciente en una condición similar a la del paciente VHC negativo.

El cuidado post-TR del paciente con VHC, especialmente aquellos con grado avanzado de lesión hepática, comprende también la prevención de nuevas agresiones al hígado y de las complicaciones (ver tabla 3 de cuidados en el paciente con hepatopatía crónica). Respecto al alcohol lo más prudente es recomendar la abstinencia completa. La vacunación para las hepatitis A y B da resultados pobres tras el TR mientras que está bastante bien conservada la respuesta a la dosis de recuerdo en vacunados pre-TR. Por tanto la actitud más recomendable es proceder a estas vacunaciones antes del TR. A la vista de lo expuesto antes, también es prudente mantener la vigilancia de reactivación de la hepatitis B y, sobre todo en casos de evolución prolongada del VHC, de la aparición postratamiento de un hepatocarcinoma [38], mediante seguimiento ecográfico y de la alfafetoproteína semestralmente en pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada (F3).

La erradicación del VHC de nuestros programas de TR genera la esperanza de un mejor pronóstico del paciente VHC+ y de su injerto, pero se trata de una hipótesis a demostrar en los próximos años.

Hepatitis B Impacto de la infección por virus de la hepatitis B en el trasplante renal

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) antes de la disponibilidad de fármacos antivirales ha tenido un impacto negativo en la evolución del paciente tras el TR, disminuyendo la supervivencia global y del injerto [39] [40]. Un metanálisis de 6 estudios observacionales (6050 pacientes) publicado en 2005 mostró que el HBsAg (+) es un factor predictivo independiente que aumenta la mortalidad en el TR (RR=2,49) y el riesgo de pérdida del injerto (RR=1,4) en relación a los pacientes HBsAg (-) [1]. Un segundo metanálisis posterior publicado en 2014, que incluyó 10 estudios observacionales (82690 pacientes), confirmó los resultados anteriores

y el HBsAg se asoció a un riesgo aumentado de mortalidad por todas las causas (RR=2,21) y de pérdida del injerto (RR=1,44) [40]. Sin profilaxis, la enfermedad hepática asociada al VHB progresa y el 85% de los pacientes presentan hepatitis crónica, el 28% cirrosis y el 23% de los pacientes con cirrosis desarrollan hepatocarcinoma, tras una mediana de seguimiento de 66 meses [41].

La prevalencia de HBsAg (+) en las unidades de diálisis de los países desarrollados va del 0% al 7% [42]. Esta prevalencia ha ido disminuyendo de forma progresiva en los últimos años debido a la generalización de la vacunación frente al VHB, la estricta separación en las unidades de diálisis de los pacientes HBsAg (+) de los HBsAg (-), el cribado de las bolsas de sangre, la reducción de las transfusiones por el uso de eritropoyetina, además de las medidas de higiene y profilaxis universales [43]. En España, la tasa estimada en el año 2003 era del 3,1% [42] que se ha visto reducida en el último estudio observacional realizado en el año 2013 al 1,03% [44].

Evaluación y tratamiento pretrasplante renal

En todos los candidatos a TR infectados por el VHB, al igual que cualquier otro paciente HBsAg (+) deben evaluarse dos aspectos: el estado de la infección por VHB y la gravedad de la enfermedad hepática [44] [45] [46]. En relación al VHB deben determinarse HBsAg, antiHBc, antiHBs, HBeAg, antiHBe y ADN-VHB. También debe investigarse si existe coinfección por virus delta (VHD), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y VHC [45] [46] [47]. Respecto a la valoración de la enfermedad hepática, hay que señalar que las transaminasas suelen estar poco elevadas en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal y que los tests no invasivos para estimar la fibrosis hepática, no están adecuadamente validados [48] [49]. Dada la importancia que tiene, de cara al TR, conocer si el paciente tiene una cirrosis y la existencia o no de hipertensión portal (HTP), de no existir signos evidentes de HTP, será necesario realizar una biopsia hepática, preferiblemente por vía transyugular que, al mismo tiempo que reduce el riesgo de sangrado que tienen estos pacientes, permitirá medir el gradiente de presión portal [48] [49] [50]. Los pacientes con cirrosis descompensada o con HTP (se considera clínicamente significativa si el gradiente de presión portal es > 10 mmHg) deben ser candidatos a doble trasplante hepático y renal. Los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada sin HTP pueden recibir TR aislado [48].

La indicación del tratamiento antiviral en el candidato a TR infectado por el VHB es igual que en otros pacientes HBsAg (+) y debe hacerse cuando el nivel de ADN-VHB es > 2000 UI/ml y exista lesión hepática con inflamación y/o fibrosis al menos moderada (\geq A2 y/o \geq F2 de la clasificación METAVIR o similar), sin tener en cuenta el nivel de ALT que puede estar normal o poco elevado en esta población. De existir cirrosis hepática, el tratamiento está indicado cuando el ADN-VHB sérico es detectable, independientemente de la carga viral. De los fármacos orales disponibles (lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir y tenofovir), los de primera línea son entecavir o tenofovir por su mayor potencia antiviral y alta barrera genética. En caso de resistencia a lamivudina, debe utilizarse tenofovir, y si existe resistencia a lamivudina y adefovir ha de hacerse tratamiento combinado con tenofovir y un análogo de nucleósido (lamivudina, entecavir o emtricitabina). Es necesario ajustar la dosis a la función renal, y en el caso de pacientes en hemodiálisis, se administran en una dosis semanal, tras una sesión de diálisis [45] [46] [47] (Tabla 4).

Manejo tras el trasplante renal 1. Receptores HBsAg positivo

Todos los pacientes trasplantados renales HBsAg (+) han de recibir terapia antiviral, independientemente del nivel de ADN-VHB sérico, bien indicado como tratamiento (basado en los niveles de ADN-VHB y la lesión hepática) o como profilaxis para evitar la reactivación del VHB que puede ocurrir secundaria a la medicación inmunosupresora y prevenir la progresión de la fibrosis hepática [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49]. En los pacientes que no están recibiendo tratamiento antiviral antes del TR, éste debe iniciarse en el mismo momento

del TR y ha de mantenerse indefinidamente. En los receptores de un injerto de donante vivo, se recomienda iniciar la profilaxis antiviral 4-6 semanas antes del TR [49]. El tratamiento antiviral ha demostrado mejorar el pronóstico a largo plazo del paciente y del injerto [43] [48] [51] [52] [53] [54]. La lamivudina ha sido el fármaco más utilizado y ha mostrado su beneficio, reduciendo la tasa de reactivación del VHB, los casos de reactivación clínica y la mortalidad secundaria al VHB [61] [62] [63] [64]; sin embargo, al igual que ocurre en otras situaciones, se asocia a alta tasa de resistencias (62% a los 4 años en TR) [52]. Esto hace que los fármacos de elección sean entecavir y tenofovir, cuya dosificación ha de ajustarse a la función renal [45] [46] [47]. De hecho, el entecavir ha mostrado su superioridad respecto a la lamivudina, con tasas de ADN-VHB indetectable del 100% a los 2 años de tratamiento [55]. La experiencia con tenofovir ha sido favorable pero muy limitada en el TR [56]. No hay datos con telbivudina en receptores de TR, a pesar de ser el único antiviral con efecto protector renal [54]. Dado el mayor riesgo de disfunción tubular con el uso prolongado de tenofovir y la existencia frecuente de comorbilidad derivada de la propia enfermedad renal crónica previa y de la terapia inmunosupresora (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, enfermedad ósea) en el paciente trasplantado renal, el entecavir es el fármaco de elección [48], reservando el tenofovir para los casos de resistencia a lamivudina [43] [45] [46] [47]. En cualquier caso, la función renal debe ser monitorizada periódicamente en el seguimiento [45] [46] [47]. En un futuro muy próximo se podrá disponer del TAF (Tenofovir alafenamida) que parece reducir los riesgos de disfunción tubular provocados por el uso prolongado de la forma actual de tenofovir (tenofovir disoproxil fumarato) [57] [58], si bien no hay experiencia en este contexto.

2. Receptores HBsAg negativo/antiHBc positivo

El riesgo de reactivación en estos pacientes es bajo, con tasas que han oscilado del 0 al 9%, que en conjunto se sitúan en < 5% [59] [60] [61] [62] [63]. El tiempo de aparición ha variado de 8 sem a 15 años tras el TR y en un estudio todos los casos, salvo uno, se produjeron en receptores con títulos de antiHBs (-) o < 100 UI/ml [61]. De aquí que se recomiende la administración rutinaria de dosis de vacuna de refuerzo en estos pacientes cuando los títulos de antiHBs desciendan por debajo de 100 UI/ml [49]. En general, en los receptores antiHBc (+), se recomienda realizar la determinación de ADN-VHB sérico y si es detectable, indicar profilaxis antiviral, igual que si fuera HBsAg (+). Si el ADN-VHB es (-) se recomienda la monitorización de ALT, ADN-VHB y HBsAg cada 1-3 meses para detectar precozmente la reactivación en caso de presentarse; de no poder asegurarse un seguimiento estrecho, es preferible indicar profilaxis indefinida con lamivudina [47] [63]. También se recomienda profilaxis con lamivudina en los períodos de intensificación de la inmunosupresión, como por ejemplo en el tratamiento de episodio de rechazo [49].

3. Donantes antiHBc positivo

El riesgo de desarrollar infección por VHB de novo tras recibir un injerto renal de donante antiHBc (+) es muy bajo, por lo que estos donantes se consideran aptos para el TR. Este riesgo es prácticamente inexistente en los receptores inmunizados [63] y la vacunación previa al TR con la obtención de títulos de antiHBs \geq 10 UI/ml ha demostrado ser protectora [64]; por tanto, es preferible emplear estos órganos en receptores con niveles apropiados de antiHBs. Una revisión sistemática de 9 estudios que incluyó 1385 pacientes mostró que 45 (3,24%) desarrollaron algún marcador del VHB tras el TR y sólo 4 (0,28%) fueron HBsAg (+) [65]. Por ello, no parece justificada la profilaxis sistemática en estos pacientes [65], aunque sí la monitorización de ALT, ADN-VHB y HBsAg cada 3 meses en los receptores no inmunes frente al VHB [63] [66]. En este sentido, la monitorización de los títulos de antiHBs y la administración de dosis de vacuna de refuerzo cuando los títulos descienden parece una práctica recomendable [49].

4. Donantes HBsAg positivo

En nuestro medio y en los países occidentales en general no se acepta el uso de donantes HBsAg (+), si bien hay evidencia de buenos resultados de supervivencia del paciente y del injerto con el uso de donantes HBsAg (+), tanto en receptores HBsAg (+) como en receptores HBsAg (-) con o sin antiHBs, con diferentes estrategias de vacunación y profilaxis antiviral [64] [66] [67] [68] [69]. Esto hace que su utilización sea una práctica asumible en los países con alta prevalencia de HBsAg (+), siempre de forma individualizada valorando el riesgo-beneficio [64].

Vacunación frente al VHB en el entorno del trasplante renal

La vacunación frente al VHB debe indicarse a todos los pacientes no inmunizados (título de antiHBs < 10 UI/ml) que van a entrar en diálisis. La tasa de respuesta es subóptima (40-60%) comparada con la población general (>95%). Además, los títulos obtenidos son en general bajos y van disminuyendo con el paso del tiempo en diálisis, por lo que deben monitorizarse regularmente y administrar dosis de vacuna de refuerzo, si es necesario. Los pacientes con inmunización adquirida por infección pasada presentan títulos más estables y de mayor duración y responden rápidamente a dosis de recuerdo vacunal cuando descienden por debajo del título protector [70] [71]. La pauta recomendada en pacientes en diálisis es la administración de 4 dosis dobles (40 µg) por vía intramuscular a los 0, 1, 2 y 6 meses [72], que puede repetirse si no se obtiene respuesta [66]. En no respondedores pueden utilizarse la vía intradérmica o vacunas con mayor inmunogenicidad potenciada por el uso simultáneo de adyuvantes [70]. Es recomendable, por tanto, intentar vacunar frente al VHB a los pacientes con enfermedad renal crónica lo más precozmente posible y antes de llegar al estadio de diálisis, pues la respuesta va siendo menor a medida que progresa la insuficiencia renal [73].

Tras el TR la respuesta a la vacuna es también pobre por la terapia inmunosupresora y muchos centros esperan al menos 2 meses para administrar vacunas [66]. De nuevo, los títulos de antiHBsAg descienden rápidamente y se recomienda monitorizarlos cada 6-12 meses y administrar dosis de recuerdo si el título de antiHBs desciende por debajo de 10 UI/ml [66]. En un estudio, el 25% de los pacientes inmunizados en el momento del TR habían perdido el título protector (≥ 10 UI/ml) a los 12 meses, y ocurría con mucha más frecuencia cuando el título basal era < 100 UI/ml en relación a los que tenían títulos entre 10 y 100 (67% vs. 7%; $p < 0,0001$) [36].

Recomendaciones

- En todos los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis debe investigarse la serología del VHB (HBsAg, antiHBc, antiHBs) y proceder a vacunación en los no inmunizados. La vacunación es más efectiva y, por tanto, debe realizarse lo más precozmente posible en el curso de la enfermedad renal crónica. Deben monitorizarse periódicamente (cada 6-12 meses) los títulos de antiHBs y administrar dosis de recuerdo cuando desciendan por debajo del título protector (< 10 UI/ml). La misma estrategia debe seguirse tras el trasplante renal.

- Antes del trasplante renal la indicación de tratamiento antiviral frente al VHB es la misma que en cualquier paciente infectado por el VHB (ADN-VHB > 2000 UI/ml y lesión hepática con inflamación y/o fibrosis al menos moderada ($\geq A2$ y/o $\geq F2$ de la clasificación METAVIR o similar). Los antivirales de elección son entecavir y tenofovir, cuya dosis debe ajustarse a la función renal (una dosis semanal en los pacientes en hemodiálisis, administrada antes de una sesión de diálisis).

- Antes del trasplante renal debe evaluarse la gravedad de la enfermedad hepática mediante la realización de biopsia hepática, preferiblemente por vía transyugular para medir el gradiente de presión portal, que no será necesario realizar cuando haya signos evidentes de cirrosis e hipertensión portal. Los pacientes con cirrosis descompensada o con hipertensión portal significativa deben ser

evaluados para doble trasplante hepático y renal. Los pacientes sin cirrosis o con cirrosis sin hipertensión portal pueden ser candidatos a trasplante renal aislado.

- Todos los pacientes trasplantados renales HBsAg (+) deben recibir tratamiento antiviral indefinido con entecavir o tenofovir, que debe iniciarse en el mismo momento del trasplante o 4-6 semanas antes en el caso de un trasplante de donante vivo. En el contexto del trasplante renal, el entecavir es el fármaco de elección por su mejor perfil de seguridad renal. El tenofovir es el fármaco a utilizar cuando hay resistencia a la lamivudina. Debe monitorizarse periódicamente la función renal y ajustar la dosis a la misma.

- Los receptores renales HBsAg (-)/antiHBc (+) deben recibir profilaxis en función del ADN-VHB sérico. Si el ADN-VHB es positivo, deben recibir la misma profilaxis que los pacientes HBsAg (+) (entecavir o tenofovir). Si el ADN-VHB es indetectable, se recomienda seguimiento de ALT, ADN-VHB y HBsAg séricos cada 1-3 meses. De no poder asegurarse este seguimiento, es preferible indicar profilaxis indefinida con lamivudina.

- Los receptores de injerto renal de donante antiHBc (+) presentan muy bajo riesgo de infección por VHB tras el trasplante renal y no precisan profilaxis antiviral de forma sistemática. Si es posible, es preferible su utilización en receptores HBsAg (+) o antiHBc (+) o en receptores inmunizados. Se recomienda vacunación repetida para obtener títulos de antiHBs protectores (≥ 10 UI/ml). En los receptores no inmunes debe realizarse seguimiento de ALT, ADN-VHB y HBsAg séricos cada 3 meses.

- Con carácter general en nuestro medio, los injertos de donantes HBsAg (+) no deben ser utilizados para el trasplante renal, salvo en situaciones muy especiales o de urgencia. En estos casos debe solicitarse consentimiento informado al paciente y realizar profilaxis antiviral, que habría de ser similar a la del receptor HBsAg (+).

Hepatitis E

El virus de la hepatitis E (VHE), descrito por primera vez en 1983, es un virus ARN monocatenario pequeño (27-34 nm, no envuelto) de la familia Herpeviridae. Existen al menos cuatro genotipos distintos: el 1 y el 2 solo se han encontrado en el ser humano, y se transmiten a través de aguas contaminadas por restos fecales infectados. El 3 y el 4 circulan en varios animales (entre ellos los cerdos, jabalíes y ciervos) sin causarles enfermedad, e infectan ocasionalmente al ser humano (zoonosis), consumiendo productos poco cocinados de estos animales [\[75\]](#) [\[76\]](#).

La hepatitis E afecta a todas las zonas del mundo, siendo la forma más prevalente de hepatitis actualmente. Fundamentalmente afecta a países con escasos recursos y precarios suministros de agua e higiene, donde se calcula hay cada año unos 20 millones de casos de infección por el VHE, que producen 3,3 millones de casos agudos y 56 600 defunciones. En estas zonas la mayoría de los casos son causados por virus del genotipo 1 y, con mucha menor frecuencia, del genotipo 2. En las zonas con mejor suministro de agua y saneamiento la hepatitis E es infrecuente y solo hay casos esporádicos, la mayoría causados por el genotipo 3, aunque cada vez se describen más casos, siendo una entidad emergente en países desarrollados.

En zonas endémicas la infección suele ser asintomática, sobre todo en niños, y cuando es sintomática cursa como una hepatitis aguda autolimitada. Tiene una baja mortalidad (0,2-0,3%), pero en embarazadas el genotipo 1 puede originar un fallo hepático fulminante con tasas de mortalidad entre el 20-30%, y en pacientes con hepatopatías crónicas puede desencadenar una descompensación hepática grave con mortalidad del 70%.

El diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos anti-VHE IgM específicos, si bien en pacientes inmunodeprimidos la sensibilidad de esta técnica puede descender hasta a un 75 %. Por tanto, para el diagnóstico de confirmación en pacientes trasplantados, es necesario la detección mediante PCR del ARN del virus en la sangre o heces, que necesita laboratorios especializados al no existir actualmente ningún kit comercializado validado por la FDA.

En pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en receptores de trasplantes y también en pacientes hematológicos con quimioterapia y VIH, con frecuencia la infección por VHE puede causar enfermedad hepática crónica y cirrosis (casi todos los casos por genotipo 3) [77]. Además de los métodos de transmisión convencionales ya referidos, en los pacientes trasplantados existe la posibilidad de transmisión por hemoderivados y por el propio injerto (documentado en trasplante hepático y muy recientemente se ha publicado el primer caso de transmisión por un injerto renal).

La prevalencia de la infección por VHE en los trasplantados renales es difícil de determinar como sucede en la población general, y varía según las series publicadas entre el 2.3 hasta 43 % en función de la población estudiada y la diferente sensibilidad de los métodos serológicos empleados. En España la prevalencia de pacientes VHE-IgG positivos se calcula del 2.1% (13% en el suroeste de Francia). La incidencia confirmada mediante la detección de ARN-VHE oscila entre el 1 y 3.2%.

Las manifestaciones extra-hepáticas de la infección por VHE son fundamentalmente de índole neurológica (síndrome Guillain-Barré, amiotrofia y encefalitis), o renal (glomerulopatías mesangiocapilar o membranosa, y crioglobulinemia similares a las descritas por VHC). En menor medida se ha descrito otras como la trombocitopenia grave, anemia aplásica, pancreatitis, miositis y tiroiditis.

En un estudio retrospectivo multicéntrico europeo en trasplantados de órgano sólido, se detectaron 85 casos de infección por VHE, todos por el genotipo 3: el 34.1 % eliminaron virus espontáneamente pero un 65.9 % evolucionó a hepatitis crónica y un 9.4 % hasta cirrosis en un plazo llamativamente rápido de 2-3 años, lo que sugiere que el VHE puede ser más agresivo que otros virus hepatotropos. Este riesgo de peor evolución se asocia con la intensidad de la inmunosupresión recibida. Solo un 32% de los pacientes desarrollaron síntomas que en la mayoría de casos era un cuadro asteniforme muy inespecífico y una mínima elevación de transaminasas, por lo que una alta sospecha clínica es fundamental para no pasar por alto esta entidad, una vez descartadas otras causas más comunes de hepatolisis en nuestros paciente inmunodeprimidos.

Aunque el tratamiento no está estandarizado, la reducción de la inmunosupresión (sobre todo anticalcineurínicos y mTOR) es el primer paso a adoptar, siempre que éste sea posible. Si tras 3 meses el ARN-VHE persiste, se debe iniciar tratamiento con ribavirina durante 3-6 meses y hasta que este ARN-VHE sea indetectable tanto en plasma como en heces. En caso de recidiva se aconseja reiniciar tratamiento por 6 meses como mínimo. Si bien la intensidad de la carga viral no se ha relacionado con la probabilidad de evolucionar a hepatopatía crónica, el rápido descenso tras iniciar terapia antiviral sí lo es. Curiosamente, en casos con curación espontánea o farmacológica del VHE no se ha descrito hasta la fecha ninguna reactivación en un siguiente trasplante. En caso de documentarse la infección crónica en pacientes en diálisis o con ERC avanzada en lista de espera para trasplante renal, el tratamiento con interferón (no la ribavirina, por el alto riesgo de anemia hemolítica en pacientes con aclaramiento de creatinina reducido) suele ser efectivo.

La adopción de medidas higiénicas adecuadas es vital en su prevención. En 2011 se ha usado en China con éxito una vacuna aunque hasta la fecha la OMS aún no ha aprobado su uso de manera generalizada.

OTRAS INFECCIONES

Las infecciones virales del grupo herpes (citomegalovirus, herpes simple, herpes zoster y Epstein-Barr virus) suelen cursar con frecuencia con afectación hepática. En la mayoría de casos es leve y solo se manifiesta con elevación de transaminasas en el contexto del cuadro sistémico ocasionado (fiebre, malestar general y la diferente semiología específica de cada virus). Cuando la diseminación viral es generalizada, especialmente en primoinfecciones con afectación visceral severa y en pacientes muy inmunodeprimidos, se han descrito incluso casos de hepatitis fulminante. Especialmente graves son los excepcionales casos de hepatitis aguda por virus herpes simple [78], que se instauran el postrasplante inmediato en el contexto de fiebre, estomatitis y dolor abdominal, que en un elevado porcentaje cursan con bacteriemias concomitantes, hemorragia gastrointestinal, coagulación intravascular diseminada y sepsis, con una mortalidad del 67 %. Un alta sospecha clínica es fundamental para reducir esta elevada mortalidad. Ante todo paciente trasplantado en este periodo con fiebre, dolor abdominal y elevación progresiva de transaminasas se debe iniciar cuanto antes terapia empírica con aciclovir, incluso en ausencia de manifestaciones mucocutáneas, mientras se hace el diagnóstico etiológico específico.

La infección por adenovirus suele cursar con fiebre, diarrea y en ocasiones hepatitis aguda que suele ser leve. La infección diseminada por micobacterias también es una causa conocida de afectación hepática. La prevalencia de tuberculosis en trasplantados renales en España se estima en torno al 0.7%. Tanto la afectación extrapulmonar (12% casos) como la diseminada (25%) ocurren con más frecuencia que en la población general [79]. La afectación gastrointestinal preferentemente afecta al área ileocecal y se presenta fundamentalmente como fiebre, dolor abdominal, hemorragia digestiva, peritonitis, lesiones ulceradas, etc. La afectación aislada de otras partes del aparato digestivo como el páncreas y el hígado, son poco frecuentes, y aparecen generalmente, en el contexto de una tuberculosis diseminada. Se han descrito casos de abscesos hepáticos tras infección diseminada por *Mycobacterium kansasii*. La afectación hepática por fármacos tuberculostáticos también es frecuente como se aborda en este mismo capítulo.

El diagnóstico etiológico específico y su tratamiento de todas estas entidades se aborda más detenidamente en el capítulo de complicaciones infecciosas del trasplantado renal.

DAÑO HEPÁTICO POR FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS

La lista de fármacos o productos de herboristería potencialmente causantes de daño hepático inducidos por fármacos (DHF, el término anglosajón es DILI: Drug-Induced Liver Injury) es cada vez mayor. Nos referiremos a los más frecuentemente usados en el trasplante renal, pudiendo consultarse una relación detallada en <http://livertox.nih.gov> [80]

Clasificación

Aunque se pueda clasificar el DHF en función de su mecanismo (dosis-dependiente o idiosincrático) o del tipo de daño histológico que produzca (necrosis, colostasis, esteatosis, fibrosis, granulomas, obstrucción sinusoidal) habitualmente se hará referencia al tipo de presentación clínica.

Así, el DHF, agudo o crónico, podrá aparecer como a) hepatitis con elevación de desproporcionada de aminotransferasas comparada con la fosfatasa alcalina (FA) +/- hiperbilirrubinemia, b) como colostasis con elevación desproporcionada de FA comparada con las aminotransferasas +/- hiperbilirrubinemia o c) con un patrón mixto.

Inmunosupresores. Habitualmente es dosis dependiente

Tacrolimus: elevaciones leves o moderadas asintomáticas y autolimitadas de aminotransferasas en 5-10% pacientes que responden a disminución de dosis. En raras ocasiones se asocia a hepatitis colostásica

Ciclosporina: hiperbilirrubinemia con escasa movilización de aminotransferasas. Se describió al inicio de su uso y en probable relación con las altas dosis usadas. Como el tacrolimus suelen ser asintomáticas y autolimitadas o que responden a reducción de dosis. Hay raros casos de hepatitis colostásica que curan al suspenderla y en la mayoría de los pacientes la conversión a tacrolimus es bien tolerada.

AntimTOR (everolimus/sirolimus): aunque hasta en un 25% de los casos pueden producir alteraciones de la bioquímica hepática, también suelen ser leves, asintomáticas y autolimitadas o que responden a reducción de dosis. Solo en 1-2% la elevación quintuplica los valores normales. Aunque puede reactivar la hepatitis B, no se han descrito casos de positivización del HbsAg en pacientes con antiHbc o antiHBs preexistentes.

Micofenolato: frecuencia escasa; de comportamiento y manejo similar al tacrolimus; de aparición en 1º mes de su uso.

Anticuerpos: aparentemente no hepatotoxicidad con los monoclonales (OKT3, daclizumab o basiliximab) o policlonales (ATG) a dosis y frecuencia usadas en el trasplante renal.

Azatioprina: tres tipos de afectación. La primera similar a la de otros inmunosupresores, leve, transitoria y limitada con reducción o suspensión de dosis. Una segunda, idiosincrática, más infrecuente (1:1.000 casos), consiste en daño agudo colostásico en el 1º año de su uso que no siempre se resuelve con su suspensión. Por último se ha descrito daño crónico con hipertensión portal e hiperplasia nodular regenerativa, que puede presentarse de forma abrupta como enfermedad veno-oclusiva hepática (o síndrome obstructivo sinusoidal) y que aunque lo habitual es la reversibilidad tras la suspensión de la droga no siempre es así, y puede conducir a fallo hepático.

Cardiovasculares

IECA: raramente (<2%) elevaciones menores autolimitadas de aminotransferasas en los tres primeros meses de su uso o daño agudo colostásico con mismo perfil temporal. No suelen acompañarse de fiebre o eosinofilia. Excepcionalmente el lisinopril, a diferencia de otros IECA, se asocia a daño hepatocelular irreversible de presentación tras varios años de su uso. Es preferible evitar su uso como grupo si con uno de ellos hubo daño hepático (alta probabilidad de recurrencia)

ARA II: como los IECA en general.

Otros hipotensores: Betabloqueantes: muy poco frecuentes, patrón hepatocelular leve, muy raramente fallo hepático (casos publicados con labetalol y acebutolol). La hepatotoxicidad de los calcioantagonistas también es poco frecuente, se ha relacionado sobre todo con verapamilo, pero pueden verse reacciones cruzadas con otros calcioantagonistas.

Amiodarona: hasta 15-50% casos con varias formas de presentación: elevación habitualmente reversible de forma muy lenta de ALT o más raramente (1%) daño similar a hepatopatía alcohólica aguda o síndrome de Reye. Está indicado control hepático cada 6 meses y suspenderla si se doblan las cifras de transaminasas. Con su uso parenteral incluso daño hepático agudo en el 1º día de su uso.

Hipolipemiantes: todas las estatinas se han descrito como causa de elevaciones leves o moderadas asintomáticas de transaminasas,

reversibles tras ajuste de dosis o suspensión. El efecto del ezetimibe es difícil de cuantificar dado que habitualmente se usa en asociación con estatinas, en ensayos clínicos no se asoció a mayor frecuencia de hepatotoxicidad comparado con placebo.

Antiagregantes: la AAS se asocia con S Reye en niños, en adultos daño solo con dosis altas prolongadas. El clopidogrel se asocia a daño hepático en 1-3% casos, de media a las semanas de su uso, habitualmente patrón hepatocelular leve reversible tras su suspensión.

Diuréticos: no asociación con los de asa ni tiazidas; muy baja tasa de leve y reversible afectación hepática con eplerenona o espironolactona (posibilidad de reacción cruzada entre ambos)

Antiinfecciosos

Amoxicilina-clavulánico: el más frecuentemente asociado con hepatotoxicidad (1 en 2500 prescripciones) Presenta período de latencia desde fin de su uso hasta la aparición de la misma de hasta 8 semanas, lo que puede dificultar su diagnóstico. Típico patrón colostásico, pero puede darse hepatolisis o patrón mixto de lenta resolución, de mecanismo idiosincrático, pero no siempre asociado a otras manifestaciones de hipersensibilidad. El causante es el clavulánico: debe evitarse su reintroducción. No hay inconveniente en el uso aislado de la amoxicilina.

Cefalosporinas: raras. La ceftriaxona parenteral se ha descrito como causa de seudolitiasis biliar por barro/cálculos de ceftriaxona, más frecuente con altas dosis en niños deshidratados, resuelta tras su cese.

Quinolonas: raras (1:100.000 exposiciones), efecto clase de mecanismo idiosincrático de hipersensibilidad pero con patrón hepatocelular severo de aparición entre 1ª y 4ª semana de su uso.

Macrólidos: efecto clase, frecuencia entre 1-5%, más con patrón de elevación de transaminasas reversible. No se ha descrito con la fidaxomicina por su escasa absorción intestinal.

Trimetoprim-sulfametoxazol: por hipersensibilidad, efectos sistémicos. Suele aparecer en primeros días o semanas con patrón colostásico o mixto, incluso con formación de granulomas. Excepcionalmente fallo hepático fulminante.

Fosfomicina: tasa baja de elevaciones transitorias y autolimitadas de transaminasas

Nitrofurantoina: la forma aguda con ciclos de 1 o 2 semanas de tratamiento es rara y pocas veces fatal. La forma crónica asociada a su uso prolongado como profilaxis de ITUs es más frecuente (1:1500 exposiciones), sobre todo en mujeres, clínica y analíticamente similar a hepatitis autoinmune, no siempre asociada a fiebre o eosinofilia y que puede llevar incluso a cirrosis si no se suspende su uso

Ganciclovir (iv), valganciclovir: poca evidencia de asociación con daño hepático; resulta difícil discernir si es por su uso o por afectación hepática del CMV

Antituberculosos: potencialmente hepatotóxicos, sobre todo su combinación, con formas muy diversas de daño que incluyen incluso el fallo hepático fulminante y muerte. Obligada consulta con Servicio de Infecciosos para su manejo.

Antifúngicos: hasta en 20% casos, suele ser reversible (ketoconazol, fluconazol, anfotericina B, voriconazol).

Otros

Alopurinol: Su uso crónico se asocia en 2-6% de hepatotoxicidad, habitualmente reversible incluso sin suspender su uso. También existe una forma aguda de mucho peor pronóstico y de base inmunoalérgica en el contexto de afectación sistémica. Anticonvulsivantes: sobre todo fenitoína, valproico, carbamazepina, lamotrigina, de mecanismo idiosincrático. Antidiabéticos orales: la mayoría sin efectos secundarios hepáticos (en el 2000 se retiró la troglitazona por daño hepático agudo). Difosfonatos: muy raramente asociados a hepatotoxicidad y de forma leve. Omeprazol: frecuencia <1%, elevación habitualmente reversible de transaminasas en el 1º mes de su uso.

OTRAS HEPATOPATÍAS

Los trasplantados renales pueden presentar todo el amplio espectro de hepatopatías ([Tabla 1](#)) con manifestaciones variables, desde alteraciones ligeras de la bioquímica hepática hasta cirrosis [81] [82]. En el caso de las afecciones preexistentes, el riesgo de fallo hepático postrasplante dependerá sobre todo de la capacidad sintética pretrasplante, cuya reducción marcada puede condicionar vulnerabilidad ante agresiones tóxicas o infecciosas tras el mismo.

Enfermedad Poliúística Autosómica Dominante: no muestra empeoramiento de la función hepática o aumento de los quistes tras el trasplante, pero sí mayor posibilidad de sobreinfección de quistes, cuyo tratamiento habitual será el drenaje percutáneo, más raramente precisará fenestración y de forma excepcional hepatectomía parcial o incluso el trasplante hepático.

Enfermedad Poliúística Autosómica Recesiva: ocasionalmente la enfermedad de Caroli con colangitis de repetición puede llegar a requerir TR hepático

Hemosiderosis. Debida a transfusiones o uso inadecuado de suplementos intravenosos, con ferritinas superiores a 800 ng/ml. La ferritina tiende a bajar tras el TR con un mínimo a los 6 meses y la hemosiderosis puede resolverse espontáneamente, pero generalmente la sobrecarga de hierro es difícil de eliminar si hay ferritina muy elevada. Puede causar fibrosis y fallo hepático progresivo. La terapia precoz con flebotomías periódicas, puede normalizar la ferritina y función hepática, pero si la fibrosis está establecida puede resultar inefectiva.

No se ha descrito mayor incidencia de hepatopatías en el trasplantado tales como autoinmunes (incluyendo la cirrosis biliar primaria, que puede beneficiarse del tratamiento inmunosupresor), colangitis esclerosante primaria, hepatopatía alcohólica o enfermedades genéticas (hemocromatosis, enf de Wilson o déficit de alfa1-antitripsina).

Especial mención merece la esteatohepatitis no alcohólica en sus diversos grados, entidad cada vez más frecuente, como el síndrome metabólico del que es expresión en el hígado. Puede preceder o desarrollarse tras el TR, en el que la obesidad, diabetes y dislipidemias son muy prevalentes. Su diagnóstico se basa en la presencia de alteraciones bioquímicas y de pruebas de imagen (ECO, TAC, RM). El tratamiento se dirige a los factores causales, dentro del manejo general del riesgo cardiovascular del trasplantado; puede beneficiarse de una reducción sensata de los inmunosupresores.

CUADROS ESPECIALES Hepatitis colestásica fibrosante

Forma agresiva de hepatitis virales (VHC o VHB) en el inmunodeprimido, aunque también se ha descrito en ausencia de estos virus. Se asocia a elevadas cargas virales; la frecuencia tal vez sea mayor en casos que adquieren la enfermedad peri o post-TR. Consiste en un cuadro de colestasis grave y progresiva de evolución espontánea fatal en el curso de semanas o meses, con una histología

característica (fibrosis severa, degeneración hepatocelular en balón). Ante la sospecha, debe confirmarse de forma inmediata mediante biopsia. El manejo consiste en reducción drástica de la inmunosupresión y tratamiento antiviral.

Síndrome obstructivo sinusoidal (o enfermedad veno-oclusiva hepática)

Proceso oclusivo no trombótico de las venas hepáticas centrales o sublobulares que causa necrosis centrolobular. Se ha descrito en tratados con AZA, y en sobredosificación de tacrolimus (con uso concomitante con valaciclovir o AZA) aunque la causalidad es dudosa. Posible papel de virus hepatotrópicos (asociación frecuente con CMV o hepatitis viral). Cuadro clínico: hepatomegalia, colostasis e hipertensión portal con ascitis. Mal pronóstico, con muerte de la mayoría de casos en pocos meses. Se ha obtenido mejoría en casos ocasionales con abandono de la AZA, anticoagulación o derivación porto-cava; trasplante hepático si falla lo anterior.

Hiperplasia nodular regenerativa

Afectación nodular difusa con ausencia de fibrosis. Algunos casos están asociados a peliosis hepatitis o enfermedad veno-oclusiva. En la población general se asocia neoplasias hematológicas, estados de hipercoagulabilidad, enfermedades autoinmunes y diversos tóxicos. En el TR se ha atribuido a AZA (algunos casos remitieron al retirarla) y a infecciones virales. Suele expresarse como hipertensión portal intrahepática con función hepática conservada. El diagnóstico requiere biopsia.

Peliosis hepática

Formación de dilataciones o lagos venosos hepáticos, con hallazgos característicos en pruebas de imagen y biopsia. También ha sido relacionado con la AZA. La peliosis hepática bacilar está causada por infección diseminada por Bartonella. Se presenta con cuadro de fiebre, síntomas abdominales, adenopatías, hepatomegalia, lesiones cutáneas y anemia. Diagnóstico histológico con demostración de los pequeños bacilos gram-negativos por tinciones especiales o microscopía electrónica, y por serología. Tratamiento muy prolongado con macrólidos o tetraciclinas.

Tablas

Tabla 1.

Infecciones
Hepatitis virales: A, B, C, D, E, G, TT
Grupo herpes: herpes simple, varicela-zóster, Epstein-Barr, CMV
Otros virus: adenovirus, otros.
Otras: tuberculosis, bacterianas, hongos, parásitos
Tóxicas
Fármacos (lista seleccionada)
Inmunosupresores : tacrolimus, ciclosporina, iMTOR, azatioprina,
Cardiovasculares
Hipotensores: IECA, ARA2, beta-bloqueantes, calcioantagonistas (diltiazem, verapamilo),
Diuréticos (antialdosterona)
Antiarrítmicos (amiodarona, quinidina)
Antiagregantes: acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina
Estatinas
Antiinfecciosos : amoxi-clavulánico, cefalosporinas, quinolonas, macrólidos, trimetropim-
Otros : alopurinol, difosfonatos, omeprazol, famotidina, antiepilépticos (fenitoina, valproato,
Alcohol
Lesión vascular
Enfermedad veno-oclusiva
Síndrome de Budd-Chiari
Peliosis hepática (bacteriana y abacteriana)
Hepatopatías pre-existentes
Enfermedad poliquística hepática
Hemosiderosis
Hereditarias: Glucogenosis, Wilson, déficit alfa 1 antitripsina, hemocromatosis
Autoinmunes: Hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria
Metabólicas: Esteatosis / Esteatohepatitis no-alcohólica
Cáncer
Hepatocarcinoma, cáncer bilio-pancreático
Enfermedad linfoproliferativa.
Metástasis

Causas de hepatopatía postrasplante renal

Tabla 2.

	Tacrolimus (TAC)	Ciclosporina (CsA)	Sirolimus	Everolimus	Micofenolato (MF)
Sofosbuvir	No	No	No	No	No
Sofosbuvir + ledipasvir	No	No	No		No
Daclatasvir	No	No	No	NE-IP	No
Simeprevir	IP (ABC: ↑ simeprevir 85% / ↓TAC 17%)	No recomendable (ABC; ↑ simeprevir x5.8 / ↑ CsA 19%)	NE-IP	NE-IP	No
Grazoprevir-elbasvir	↑ ABC - TAC 47% → vigilancia y ajuste nivel	No recomendable (↑ABC grazoprevir x 15)	NE-IP	NE-IP	No
Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir ± dasabuvir	No recomendable ↑↑ niveles (ABC TAC x 57) Reducir dosis TAC a 0.5	↑↑ niveles (ABC CsA x 5.8) → Reducir dosis CsA a una quinta parte.	NE -IP Puede requerir reducir dosis Sirolimus	NE-IP	NE - IP Puede requerir reducir dosis MF
Velpatasvir + sofosbuvir	No	No	No	Ne-IP	No

NE: no estudiado. ABC: área bajo la curva del fármaco. IP: interacción posible; si se emplea, es recomendable seguimiento cercano de niveles del inmunosupresor y función renal, y/o de efectos secundarios/toxicidad del AAD

<http://www.hep-druginteractions.org/checker>

Interacciones de antivirales directos con inmunosupresores

Tabla 3.

Prevención de daño hepático añadido
- Vacunación – revacunación de hepatitis B, cuando indicada
- Vacunación de hepatitis A en seronegativos
- Evitar prácticas de riesgo de sobreinfección por hepatitis: relaciones sexuales casuales sin protección,
- Abstención de alcohol
- Precaución con medicación hepatotóxica
Vigilancia
- Seguimiento conjunto con Digestivo según proceda.
- Control frecuente de bioquímica: mensual los primeros 6 meses, luego trimestral/semestral.
- Seguimiento de marcadores virales según proceda
- Diagnóstico y tratamiento precoz de infecciones (sobre todo primeros meses)
- Detección precoz y tratamiento de la alteración del metabolismo hidrocarbonado
- Detección de cáncer hepático: alfa-fetoproteína y ecografía semestrales en pacientes con cirrosis o fibrosis

Recomendaciones generales en el trasplante renal con hepatopatía crónica

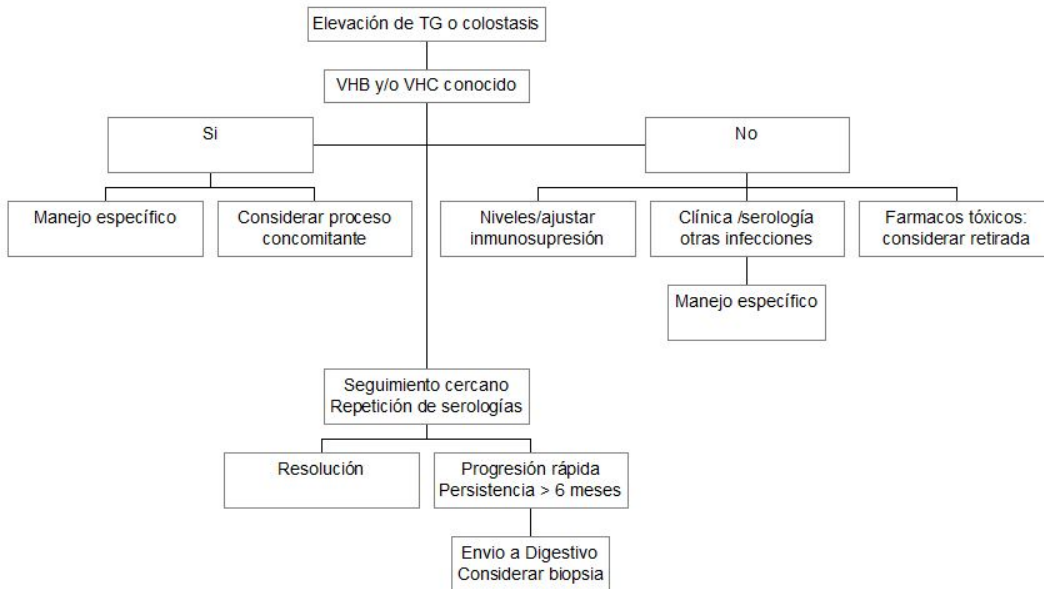
Tabla 4.

	Filtrado glomerular estimado (ml/m)			
	≥50	30-49	10-29	<10
LAM	100 mg/d	50 mg/d	25 mg/d	10 mg/sem
ADV	10 mg/d	10 mg/48h	10 mg/72 h	10 mg/sem
ETV	0,5 mg/d	0,25 mg/d	0,15 mg/d	0,05 mg/d
		0,5 mg/48h	0,5 mg/72h	0,5 mg c/5-7 d
TDF	300 mg/d	300 mg/48h	300 mg/72-96 h	---
TEL	600 mg/d	400 mg/d	200 mg/d	
		600/48h	600 mg cada 3 días	
LAM: lamivudina. ADV: Adefovir. ETV: Entecavir. TDF: Tenofovir dsproxil fumarato				
TEL: Telbivudina				

Dosificación de antivirales según función renal

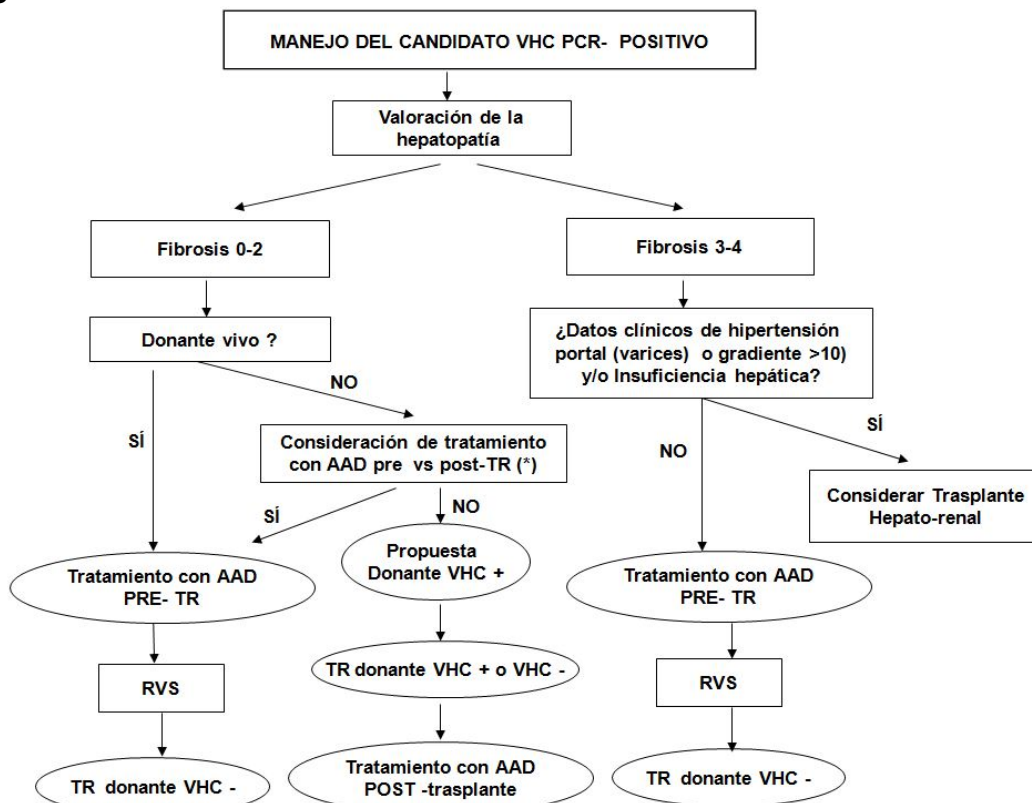
Imágenes

Figura 1.



Manejo de las alteraciones enzimáticas hepáticas

Figura 2.



* A considerar: urgencia del TR, genotipo, tiempo de espera previsto para TR cadáver, preferencia paciente

Manejo del candidato VHC PCR-positivo

Referencias Bibliográficas

1. P. Castro de la Nuez, J.M. Muñoz Terol, M. Alonso Gil. Informe 2015. Sistema de Información de la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía. Subsistema de Insuficiencia Renal Crónica. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla, 2016. [\[Pubmed\]](#)
2. Rostami Z, Nourbala MH, Alavian SM, Bieraghdar F, Jahani Y, Einollahi B. The impact of Hepatitis C virus infection on kidney transplantation outcomes: A systematic review of 18 observational

- studies: The impact of HCV on renal transplantation. *Hepat Mon* 2011;11: 247-254. [\[Pubmed\]](#)
3. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepatitis* 2014, 21:314-324.
 4. Khalil A, Mujtaba MA, Aljanabi OT, Ghabril MS, Taber TE, Yaqub MS, Sharfuddin A. Outcomes of Hepatitis C-positive kidney transplant recipients compared with hepatitis C-negative recipients in today's era of immunosuppression: a UNOS database analysis with long-term follow-up. *Exp Clin Transplant* 2016 Jun 15 en prensa.
 5. Morales JM, Marcén R, Andres A, Domínguez-Gil B, Campistol JM, Gallego R, Gutierrez A, Gentil MA, Oppenheimer F, Samaniego ML, Muñoz-Robles J, Serón D. Renal transplantation in patients with hepatitis C virus antibody. A long national experience. *NDT Plus*, 3(Suppl_2):ii41-ii46, 2010. [\[Pubmed\]](#)
 6. Gentil MA, Pérez-Valdivia MA, Rodriguez-Benot A, Sola E, Osuna A, Mazuecos MA, Bedoya R, Borrego J, Castro P, Alonso M. Renal transplant register of Andalusia, 2010 report: survival in relation to the factors used in recipient selection. *Transplant Proc.* 2010 Oct;42(8):3130-3. [\[Pubmed\]](#)
 7. Ladino M, Pedraza F, Roth D. Hepatitis C Virus Infection in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016, 27:2238-46. [\[Pubmed\]](#)
 8. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, Wang CH, Chen WJ, Chen CJ. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012, 206: 469-77 [\[Pubmed\]](#)
 9. R. López Hidalgo, M. A. Gentil, D. Acosta, M. J. Escobar, F. Sánchez, R. Astorga. Asociación entre diabetes mellitus y hepatitis c en trasplante renal. *Nefrología*, 24(6):572-578, 2004. [\[Pubmed\]](#)
 10. Fabrizi F, Messa P, Martin P, Takkouche B. Hepatitis C virus infection and post-transplant diabetes mellitus among renal transplant patients: a meta-analysis. *Int J Artif Organs.* 2008 Aug;31(8):675-82. [\[Pubmed\]](#)
 11. Cruzado JM, Torras J, Gil-Vernet S, Grinyo JM. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 8:65-67. [\[Pubmed\]](#)
 12. Baid-Agrawal S, Farris III FB, Pascual M, Mauiyyedi S, Farrell ML, Tolkoﬀ-Rubin N, et al. Overlapping pathways to transplant glomerulopathy: chronic humoral rejection, hepatitis C infection, and thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 2011; 80: 879-885. [\[Pubmed\]](#)
 13. Mahmoud IM, Elhabashi AF, Elsayy E, El-Husseini AA, Sheha GE, Sobh MA. The impact of hepatitis C virus viremia on renal graft and patient survival: a 9-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:131-139. [\[Pubmed\]](#)

14. Gentil Govantes MA, Esforzado N, Cruzado JM, González-Roncero FM, Balaña M, Saval N et al. Harmful Effects of Viral Replication in Seropositive Hepatitis C Virus Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2012; 94(11): 1131-1137.
15. Baid-Agrawal S, Schindler R, Reinke P, Staedtler A, Rimpler Malik B, Frei U, Berg T. Prevalence of occult hepatitis C infection in chronic hemodialysis and kidney transplant patients. *J Hepatol*. 2014 May;60(5):928-33.
16. Fabrizi F, Penatti A, Messa P, Martin P. Treatment of hepatitis C after Kidney transplant: a pooled analysis of observational studies. *J Med Virol* 2014, 86:933-40. [\[Pubmed\]](#)
17. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirina) of hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical studies. *J Viral Hepat* 2014, 21:681-9. [\[Pubmed\]](#)
18. Dumortier J, Bailly F, Pageaux GP, Vallet-Pichard A, Radenne S, Habersetzer F, Gagnieu MC, Grangé JD, Minello A, Guillaud O, Kamar N, Alric L, Leroy V. Sofosbuvir-based antiviral therapy in hepatitis C virus patients with severe renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2016, en prensa.
19. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015, 386:1537-45. [\[Pubmed\]](#)
20. Ponziani FR, Siciliano M, Lionetti R, Pasquazzi C, Gianserra L, D'Offizi G, Gasbarrini A, Pompili M. Effectiveness of paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir/ dasabuvir in hemodialysis patients with hepatitis c virus infection and advanced liver fibrosis: case reports. *Am J Kidney Dis*. 2017 Mar 1, en prensa.
21. Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J, Wyles DL, Hassanein T, Aguilar H, Maliakkal B, Liu R, Lin CW, Ng TI, Kort J, Mensa FJ. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016, 151:651-659. [\[Pubmed\]](#)
22. Shah AP, Cameron A, Singh P, Frank AM, Fenkel JM. Successful treatment of donor-derived hepatitis C viral infection in three transplant recipients from a donor at increased risk for bloodborne pathogens *Transpl Infect* 2017, en prensa.
23. Domínguez-Gil B, Andrés A, Campistol JM, Morales JM. Should we be using kidneys from hepatitis C virus-infected donors? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011, 20:599-604. [\[Pubmed\]](#)
24. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, et al. The impact of transplantation with deceased donor hepatitis c-positive kidneys on survival in wait-listed long-term dialysis patients. *Am J Transplant* 2004; 4:2032. [\[Pubmed\]](#)

25. Morales JM, Campistol JM, Domínguez-Gil B, Andrés A, Esforzado N, Oppenheimer F, Castellano G, Fuertes A, Bruguera M, Praga M. Long-term experience with kidney transplantation from hepatitis C-positive donors into hepatitis C-positive recipients. *Am J Transplant* 2010;10:2453-62. [\[Pubmed\]](#)
27. Unagami K, Ishida H, Okumi M, Hirai T, Toki D, Omoto K, Shimizu T, Inui M, Nitta K, Tanabe K. Assessment of 4 Cases of Kidney Transplantation from Hepatitis C Virus Antibody-Positive and RNA-Negative Donors to Antibody-Negative Recipients *Transplant Direct* 2016, 2(9): e102 [\[Pubmed\]](#)
28. Cruzado JM, Gil-Vernet S, Castellote J, et al. Successful treatment of chronic HCV infection should not preclude kidney donation to an HCV negative recipient. *Am J Transplant* 2013, 13:2773. [\[Pubmed\]](#)
29. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssière L et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2016, 16:1474-9. [\[Pubmed\]](#)
30. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M et al. Successful treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. *Am J Transplant* 2016, 16:1588-95. [\[Pubmed\]](#)
31. Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, Amundsen BM, Chute D, Rutherford AE, Chung RT, Curry MP, Hanifi JM, Gabardi S, Chandraker A, Heher EC, Elias N, Riella LV. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals in Kidney Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *PLoS One*. 2016; 11 (7):e0158431. [\[Pubmed\]](#)
32. Gentil MA, González-Corvillo C, Perelló M, Zarraga S, Jiménez-Martín C, Lauzurica LR, Alonso A, Franco A, Hernández-Marrero D, Sánchez-Fructuoso A. hepatitis c treatment with direct-acting antivirals in kidney transplant: preliminary results from a multicenter study. *Transplant Proc* 2016;48:2944-2946 [\[Pubmed\]](#)
33. Fernández I, Muñoz-Gómez R, Pascasio JM, Baliellas C, Polanco N, Esforzado N, Arias A, Prieto M, Castells L, Cuervas-Mons V, Hernández O, Crespo J, Calleja JL, Fornis X, Londoño MC. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016, 26: S793-4
34. Foster GR, Ahdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015, 373:2608-17. [\[Pubmed\]](#)
35. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Díaz A, [\[Pubmed\]](#)
36. Luan FL, Schaubel DE, Zhang H, Jia X, Pelletier SJ, Port FK, Magee JC, Sung RS. Impact of Immunosuppressive Regimen on Survival of Kidney Transplant Recipients With Hepatitis C. *Transplantation* 2008;85: 1601-1606. [\[Pubmed\]](#)

37. Handisurya A, Kersch C, Tura A, Herkner H, Payer BA, Mandorfer [\[Pubmed\]](#)
38. Kanaan N, Raggi C, Goffin E, De Meyer M, Mourad M, Jadoul M, [\[Pubmed\]](#)
39. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, Dulai G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 2913-2921. [\[Pubmed\]](#)
40. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Hepatitis B and survival after renal transplant: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2014; 21: 542-550.
41. Fornairon S, Pol S, Legendre C, Carnot F, Mamzer-Bruneel MF, Brechot C, et al. The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 1996; 6: 297-299.
42. Burdick RA, Bragg-Ghresham JL, Woods JD, Hedderwick SA, Kurokawa K, Combe C, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from 3 continents: The DOPPS. *Kidney Int* 2003; 63: 2222-2229. [\[Pubmed\]](#)
43. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 3): S53-S57.
44. García-Agudo R, Aoufi-Rabih S, Barril-Cuadrado G, Proy-Vega B, Arias-Arias A, Herruzo-Gallego J, en nombre de todos los investigadores del estudio PIBHE. Estudio multicéntrico español PIBHE: prevalencia e inmunización de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis en España. *Nefrología* 2016; 36: 126-32. [\[Pubmed\]](#)
45. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 512-528. [\[Pubmed\]](#)
46. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185. [\[Pubmed\]](#)
47. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Terrault NA, Bezaoui NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. *Hepatology* 2016; 63: 261-283. [\[Pubmed\]](#)
48. Ridruejo E. Antiviral treatment for chronic hepatitis B in renal transplant patients. *World J Gastroenterol* 2015; 27: 189-203.
49. Barclay S, Pol S, Mutimer D, Benhamou Y, Mils PR, Hayes PC, et al. Erratum to 'The Management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: recommendations from a single topic meeting'. *J Clin Virol* 2008; 42: 104-115. [\[Pubmed\]](#)

50. García-Agudo R, Aoufi-Rabih S, Pérez-Roldán F, Guzmán-Ames E, González-Caro P, Ruiz-Carrillo F, et al. Hepatic venous pressure gradient and transjugular liver biopsy to assess patients with kidney failure and chronic liver disease. *Nefrología* 2011; 31: 490-492. [\[PubMed\]](#)
51. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Lamivudine for the treatment of hepatitis B-virus related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation* 2004; 77: 859-864. [\[PubMed\]](#)
52. Yap DHY, Tang CSO, Yung S, Choy BY, Yuen MF, Chan TM. Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection-Impact of antiviral treatments. *Transplantation* 2010; 90: 325-330. [\[PubMed\]](#)
53. Coscovea S, Fontaine H, Méritet JF, Corouge M, Sogni F, Vallet-Pichard A, et al. Benefits associated with antiviral treatment in kidney allograft recipients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 55-60. [\[PubMed\]](#)
54. Yap DHY, Chan TM. Evolution of hepatitis B management in kidney transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 14: 468-474. [\[PubMed\]](#)
55. Hu TH, Tsai MC, Chien YS, Chen YT, Chen TC, Lin MT, et al. A novel experience of antiviral therapy for chronic hepatitis B in renal transplant recipients. *Antivir Ther* 2012; 17: 745-753. [\[PubMed\]](#)
56. Daudé M, Rostaing L, Sauné K, Lavayssière L, Basse G, Esposito L, et al. Tenofovir therapy in hepatitis B virus-positive solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2011; 91: 916-920. [\[PubMed\]](#)
57. Chan HLY, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 185-186.
58. Buti M, Gane E, Soto WK, Chan HLY, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol* 2016; 1: 196-206. [\[PubMed\]](#)
59. Berger A, Preiser W, Kachel HG, Stürmer M, Doerr HW. HBV reactivation after kidney transplantation. *J Clin Virol* 2005; 32: 162-165. [\[PubMed\]](#)
60. Knöll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core-antigen: low risk of reactivation. *Transplantation* 2005; 79: 1631-1633. [\[PubMed\]](#)
- 61.

- Savas N, Colak T, Yilmaz U, Emiroglu R, Haberal M. Hepatitis B virus reactivation after renal transplantation: report of two cases. *Transpl Int* 2007; 20: 301-304. [\[Pubmed\]](#)
62. Chen GD, Gu JL, Qiu J, Chen LZ. Outcomes and risk factors for hepatitis B virus (HBV) reactivation after kidney transplantation in occult HBV carriers. *Tranpl Infect Dis* 2013; 15: 300-305. [\[Pubmed\]](#)
63. Levitsky J, Doucette K and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Viral hepatitis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 4): S116-S130. [\[Pubmed\]](#)
64. Huprikar S, Danzinger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: Consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant* 2015; 15: 1162-1172. [\[Pubmed\]](#)
65. Mahboobi N, Tabatabaei SV, Blum HE, Alavian SM. Renal grafts from anti-hepatitis B core-positive donors: a quantitative review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: 445-451. [\[Pubmed\]](#)
66. Gajurel K, Stapleton JT. Hepatitis viruses in kidney transplantation 2016; 36: 386-396. [\[Pubmed\]](#)
67. Jiang H, Wu J, Zhang D, Wu D, Huang H, He Q, et al. Kidney transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors into hepatitis B surface antibody positive recipients: a prospective nonrandomized controlled study from a single center. *Am J Transplant* 2009; 9: 1853-1858. [\[Pubmed\]](#)
68. Yilmaz VT, Ulger BV, Aliosmanoglu I, Erbis H, Tuna Y, Akbas H, et al. Assessment of long-term outcomes in HBsAg-negative renal transplant recipients transplanted from HBsAg-positive donors. *Ann Transplant* 2015; 20: 390-396. [\[Pubmed\]](#)
69. Chanchaoenthana W, Townamchai N, Pongpirul K, Kittiskulnam P, Leelahavanitchkul A, Avihingsanon Y, et al. Outcomes of kidney transplantation in hepatitis B surface antigen (HBsAg)-negative recipients receiving graft from HBsAg-positive donors: A retrospective, propensity score-matched study. *Am J Transplant* 2014; 14: 2814-2820. [\[Pubmed\]](#)
70. Kalia H, Fabrizi F, Martin P. Hepatitis B virus and renal transplantation. *Transplant Rev* 2011; 25: 102-109. [\[Pubmed\]](#)
71. Tsouchnikas I, Dounousi E, Xanthopoulou K, Papakonstantinou S, Thomoglu V, Tsakiris D. Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. *Clin Nephrol* 2007; 68: 228-234. [\[Pubmed\]](#)
72. Rangel M, Coronado VG, Euler GL, Strikas R. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 101-107. [\[Pubmed\]](#)
73. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, et al. Stage of chronic kidney

disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1184-1192. [\[Pubmed\]](#)

74. Moal V, Motte A, Vacher-Coponat H, Tamalet C, Berland Y, Colson P. Considerable decrease in antibodies against hepatitis B surface antigen following kidney transplantation. *J Clin Virol* 2015; 68: 32-36. [\[Pubmed\]](#)
75. Hepatitis E in Transplantation. Marion O, Abravanel F, Lhomme S, Izopet J, Kamar N. *Curr Infect Dis Rep*. 2016 Mar; 18(3):8. [\[Pubmed\]](#)
76. Hepatitis E virus: What Transplant Physicians Should Know. Kamar N, Legrand-Abravanel F, Izopet J, Rostaing L. *Am J Transplant*. 2012 Sep; 12(9):2281-7. [\[Pubmed\]](#)
77. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140: 1481-1489. [\[Pubmed\]](#)
78. Kusne S, Schwartz M, Breinig MK, et al. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis* 1991; 163:1001-7. [\[Pubmed\]](#)
79. Aguado JM, Herrero JA, Gavaldá J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufí G, Moreno A, Gurguí M, Hayek M, Lumbreras C, Cantarell C. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation*. 1997 May 15; 63(9):1278-86. [\[Pubmed\]](#)
80. LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury . United States National National Library of Medicine. <http://livertox.nih.gov>- <http://www.uptodate.com> [\[Pubmed\]](#)
81. Ahsan N, Rao KV. Hepatobiliary diseases after kidney transplantation unrelated to classic hepatitis virus. *Semin Dial*. 2002; 15:358-365. [\[Pubmed\]](#)
82. Liver disease in kidney transplant recipients. Gunderson, Siad. *Transplantation Reviews* 29 (2015)1-7 <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2014.08.002> [\[Pubmed\]](#)