

Hepatopatía por virus C en pacientes con trasplante renal

J. M. Morales, M. J. Domingo*, P. Losada*, A. Fuertes*, A. Andrés, G. Castellano**, F. Colina***, C. Ibarrola***, J. M. Campistol****, F. Oppenheimer**** y J. L. Rodicio

Unidad de Trasplante Renal. Servicios de Nefrología, Microbiología*, Medicina Digestivo** y Anatomía Patológica***. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Unidad de Trasplante Renal****. Hospital Clinic. Barcelona.

La enfermedad hepática es una complicación frecuente después del trasplante renal, siendo una de las principales causas de muerte a largo plazo¹⁻³. La prevalencia de la misma varía entre el 9% y el 34% y hoy día la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de enfermedad hepática crónica (EHC) en los pacientes con trasplante renal²⁻⁴ (tabla I).

En este artículo discutiremos tres aspectos fundamentales de la infección por VHC en el trasplante

renal: primero, las consecuencias a largo plazo de la infección por VHC; en segundo lugar, si utilizar o no los riñones de los donantes VHC positivos y por último, expondremos varias recomendaciones para prevenir y atenuar las consecuencias de la infección por VHC en los trasplantados renales.

CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO DE LA INFECCION VHC EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Para revisar los aspectos más novedosos de este tópico, consideraremos varios apartados: la enfermedad hepática, las lesiones renales asociadas al virus C, la influencia de la infección VHC en las infecciones post-trasplante, rechazo agudo y en la supervivencia de injerto y receptor. Consideraremos por último la actitud a seguir con el paciente en diálisis anti-HVC+ para su inclusión en lista de espera de trasplante.

ENFERMEDAD HEPATICA

Epidemiología

La mayoría de los pacientes con infección por VHC después del trasplante adquieren la infección en diálisis. El tiempo en diálisis, el número de transfusiones sanguíneas, el retrasplante, la presencia de anticuerpos frente al core de hepatitis B, la raza y el abuso de drogas intravenosas son factores de riesgo, bien conocidos, de adquisición de la infección por VHC antes del trasplante³⁻⁸. También puede adquirirse en transfusiones preoperatorias⁶ y por el órgano trasplantado⁴, aunque en este caso la probabilidad es baja.

Prevalencia y Diagnóstico

La prevalencia de anticuerpos anti-VHC en los pacientes con trasplante renal por ELISA-2 varía entre el 10 y el 49%⁵⁻¹³, siendo diferente según los centros,

Tabla I. Afectación hepática tras el trasplante renal

Hepatopatía aguda
- Hepatitis aguda <ul style="list-style-type: none">• A, B, C.• No A, no B, no C.• Citomegalovirus• Varicela Zoster• Epstein-Barr• Herpes Simple
- Toxicidad aguda por drogas <ul style="list-style-type: none">• Colostasis por azatioprina o ciclosporina
Hepatopatía crónica
- Hepatitis crónica <ul style="list-style-type: none">• Virus B.• Virus C.• Virus no A, no B, no C.• Virus G
- Toxicidad crónica por drogas
Lesión vascular inducida por azatioprina: <ul style="list-style-type: none">• Enfermedad venooclusiva hepática• Hiperplasia nodular regenerativa• Pielosis hepática• Dilatación sinusoidal• Fibrosis sinusoidal
- Hemosiderosis hepática
- Hepatopatía alcohólica

Correspondencia: José María Morales
Profesor Asociado de Medicina
Unidad de Trasplante Renal
Servicio de Nefrología
Hospital 12 de Octubre
Ctra. Andalucía, Km 5,400
28041 Madrid

países y áreas geográficas. La principal implicación clínica de la presencia de anticuerpos anti-HCV es que entre el 20 y el 60% de los pacientes ELISA-2 positivo tienen EHC. La mayoría de los pacientes ELISA-2 positivo (70-95%) tienen ARN de VHC detectable en suero, siendo esta la prueba por excelencia para identificar la infección actual por VHC^{8,11,13,14}. Los pacientes que tienen ARN del VHC positivo prácticamente siempre siguen siendo positivos durante el seguimiento postrasplante. Los títulos de ARN de VHC no son diferentes en pacientes con o sin enfermedad hepática post-trasplante¹³, por lo que posiblemente no jueguen un papel importante en la presencia de EHC post-trasplante.

Actualmente se dispone de ensayos de tercera generación para detectar anticuerpos anti-VHC. Tanto el ELISA-3 como el RIBA-3 incorporan más epítomos inmunogénicos y antígenos adicionales de la región NS5. Soffredini y col. han demostrado que los inmunoenzaimas de tercera generación para la detección de anticuerpos anti-VHC son más sensibles y específicos que los de segunda generación pero menos que aquellos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)¹⁴.

Al menos de 6 a 12 genotipos del VHC se han identificado por todo el mundo¹⁵. En este momento no se conoce si el curso de la infección VHC y la enfermedad hepática son más o menos agresivos con los diferentes genotipos. En nuestra área mediterránea, el genotipo más frecuente es el 1b^{16,17}, que en general está relacionado con formas más graves de EHC. Sin embargo, el curso clínico de la EHC en nuestros pacientes del sur de Europa parece ser similar al que desarrollan los pacientes infectados por el VHC en el resto del mundo⁸. De hecho, un trabajo reciente del grupo de Miami demuestra que la elevación de ALT fue similar en los trasplantes renales infectados con cinco diferentes genotipos¹⁸.

Curso clínico

Durante un corto período de tiempo tras el trasplante el curso clínico de la enfermedad hepática es bueno¹⁹, exceptuando los casos excepcionales de Hepatitis Fibrosante colostática (HFC). Sin embargo, la evolución a largo plazo es diferente. La mayoría de las series publicadas muestran que los pacientes con infección por VHC desarrollan con más frecuencia alteraciones hepáticas bioquímicas y cuadros anatomopatológicos más severos que aquellos pacientes VHC negativos^{6,8-12,19-21}. Sin embargo, entre el 20 y el 51% de los pacientes presentan niveles normales de ALT en el seguimiento, a pesar de la presencia de ARN del VHC en suero^{22,23}. Así

mismo, el estado de portador «sano», definido como aquellos pacientes con valores normales de ALT, ARN del VHC positivo y biopsia hepática normal, puede encontrarse en alrededor del 10% de los pacientes ELISA-2 positivos para el VHC²⁴.

Estos datos sugieren que parece haber dos tipos de evolución postrasplante en los pacientes VHC positivos: uno preocupante y otro más leve. Parece prioritario por tanto conocer cuales son los principales factores de riesgo para el desarrollo de EHC grave. La duración y la severidad de la enfermedad hepática pretrasplante, el tiempo después del trasplante, la presencia de anticuerpos frente al core de la hepatitis B y el tipo y el grado de inmunosupresión son factores de riesgo bien definidos para desarrollar EHC severa en pacientes con trasplante renal^{4,21}.

Lesiones histopatológicas

Los datos patológicos de pacientes con VHC tras el trasplante son escasos^{8,20,25-30}. La mayor parte de los estudios publicados muestran biopsias en pacientes seleccionados que presentaban elevación crónica de ALT. Sin embargo, no hay suficiente información acerca de las biopsias hepáticas en los pacientes que permanecen con valores normales de ALT. Por lo tanto la información patológica que disponemos parece sesgada por la valoración de severidad clínica. Glicklich y col. han analizado recientemente 164 biopsias hepáticas recogidas en pacientes con VHC encontrando: un 15% de cambios mínimos, un 37% de hepatitis crónica persistente, un 34% de hepatitis crónica activa, un 7% de cirrosis y un 4% de otras patologías²⁹. Por tanto, la hepatitis crónica es común y la cirrosis infrecuente. En general, las biopsias hepáticas estaban realizadas en un corto período de tiempo tras el trasplante; probablemente, las lesiones como la cirrosis necesitan más tiempo para desarrollarse. En nuestra primera serie publicada con datos retrospectivos la incidencia de cirrosis fue mayor, objetivándose sobre todo en los enfermos que tenían EHC pretrasplante y que tenían un tiempo mayor de estancia en diálisis²¹. Rostaing y col. en un estudio muy reciente sólo encontraron una cirrosis en un paciente sometido a un trasplante renal en un grupo de 31 que tenían infección por VHC de más de 10 años de evolución³⁰.

En nuestra experiencia, en 11 de 15 pacientes con criterios clínicos de EHC, ARN de VHC positivo y a los que realizamos biopsias iterativas, la enfermedad hepática empeoraba progresivamente, tal como mostraba Rao²⁵. También, estos pacientes habían recibido más terapia antirechazo que aquellos con fun-

ción hepática estable. De hecho, tres pacientes necesitaron un trasplante hepático y en dos de ellos se observó una infección recurrente por VHC, siendo funcionales los trasplantes cinco años después. Vosnides mostró en 13 pacientes con varias biopsias que la enfermedad hepática empeoraba, especialmente la fibrosis hepática, mientras que las lesiones necroinflamatorias permanecían sin modificaciones⁸.

Hepatitis colestática fibrosante. Una nueva complicación grave

La hepatitis colestática fibrosante (HCF) es una enfermedad grave que puede conducir a un fallo hepático primario y a la muerte. Esta entidad ha sido descrita hasta muy recientemente sólo en pacientes con trasplante hepático o renal con hepatitis B^{31,32}. El cuadro patológico se caracteriza por fibrosis periportal, células ballooning, colostasis y un relativamente escaso infiltrado inflamatorio.

Zylberbeg y cols. han publicado un caso de un paciente HCV positivo con trasplante renal, que desarrolla esta complicación³³. Estos autores sugieren que el VHC podría ejercer un efecto citopático directo unido a la elevada expresión del antígeno viral intrahepático en esta entidad.

En nuestra unidad hemos observado cuatro casos de HCF en pacientes VHC positivos³⁴. Nuestra hipótesis es que la infección HCV, el tratamiento con Azatioprina³⁵ y otros factores desconocidos en este momento podrían ser factores patogénicos responsables de esta entidad³⁴.

Coinfección hepatitis B-hepatitis C

La mayor serie publicada por Pouteil-Noble y cols.³⁶ mostró que los pacientes con un trasplante renal positivos para VHC coinfectados con hepatitis B presentaban una enfermedad hepática más agresiva que aquellos que tenían infección por VHC únicamente. Este hallazgo corrobora los datos de Huang³⁷.

Tratamiento

Interferón alfa es el tratamiento de elección en la infección por VHC, pero desgraciadamente, puede inducir un rechazo agudo en los receptores del injerto³⁸⁻⁴¹. Por tanto, el uso del interferón no se recomienda en los pacientes sometidos a un trasplante renal⁴¹. Recientemente, Garnier y col. estudiaron siete casos de hepatitis por VHC tras un trasplante

renal tratados con Ribavirina⁴². Esta droga reduce la carga viral y no presenta efectos negativos en la función renal. El principal efecto secundario fue la hemólisis, pero la hemoglobina volvía a los valores normales al retirar el tratamiento. Una nueva opción podía ser utilizar Interferón y Ribavirina a dosis bajas. Es evidente, por tanto, que hasta que se disponga de una terapia útil y segura, disminuir la inmunosupresión es la única aproximación terapéutica posible en los pacientes con un trasplante renal.

Enfermedad renal inducida por el VHC

La infección por VHC se asocia con algunos síndromes extrahepáticos, incluyendo vasculitis, crioglobulinemia mixta esencial, porfiria cutánea tarda y glomerulonefritis con o sin crioglobulinemia⁴³⁻⁴⁶. Las lesiones glomerulares más frecuentemente asociadas con la infección VHC son la Glomerulonefritis Membranoproliferativa (GNMP) y la Glomerulonefritis Membranosa (GNM).

Roth⁴⁷ y Brunkhort⁴⁸ mostraron la asociación entre MPGN sin crioglobulinemia y la infección por VHC después del trasplante renal. Cruzado y cols.⁴⁹, del Hospital de Bellvitge Barcelona, han publicado seis pacientes HCV positivos con proteinuria, microhematuria e hipocomplementemia. Además, se objetivó la presencia de bajos niveles de inmunocomplejos circulantes en suero y crioglobulinemia. La lesión patológica fue una GNMP crioglobulinémica. Todos los pacientes presentaban ARN VHC en suero y el genotipo predominante era el 1b. Hammoud y col. mostraban que la proporción de pacientes que desarrollan MPGN era mayor en los pacientes con VHC positivo que en aquellos que eran negativos⁵⁰.

En un estudio conjunto entre Hospital 12 de Octubre (Madrid) y Hospital Clinic (Barcelona) hemos descrito que 15 pacientes con ARN de VHC detectable en suero (el genotipo 1b es el predominante) desarrollaron proteinuria nefrótica sin crioglobulinemia, sin factor reumatoide positivo y sin hipocomplementemia. La biopsia del injerto mostró una GNM, en dos de ellos, GNM recurrente⁵¹. El cuadro clínico-patológico y la evolución clínica fue similar a la GNM de novo postrasplante con proteinuria masiva persistente y deterioro progresivo de la función renal. Al contrario que Hammoud, en nuestra serie encontramos una mayor prevalencia de GNM en los pacientes positivos para VHC⁵⁰.

Gallay y cols. sugirieron una posible asociación entre la infección por VHC y la glomerulopatía postrasplante⁵² y Cosio y cols. objetivaron que los pacientes con glomerulopatía aguda o crónica pos-

trasplante tienen una mayor prevalencia, estadísticamente significativa, de anticuerpos anti-VHC positivos⁵³. Por tanto, en los pacientes con proteinuria después del trasplante, la serología para la infección por VHC, el ARN del VHC y distintos tests inmunológicos se deben realizar como parte del diagnóstico diferencial.

La patogénesis del MPGN y MGN en los pacientes VHC positivos puede estar relacionada con el depósito de inmunocomplejos que contengan proteínas del VHC en el glomérulo, como en la infección por el virus de la hepatitis B. Una aparente paradoja, por el momento sin explicación, es por qué estos pacientes desarrollan una lesión glomerular a pesar del tratamiento inmunosupresor, que es el tratamiento de elección en algunas glomerulonefritis idiopáticas.

Infecciones y rechazo

El porcentaje de infecciones graves, que comprometen la vida, en los pacientes con hepatitis crónica es alto^{45,56,57}. Rao y cols. han publicado recientemente un detallado estudio sobre los lugares de infección y el tipo de microorganismo en 86 pacientes trasplantados renales con hepatitis B o C. Estos pacientes tienen más infecciones en el período post-trasplante, mayor relación infecciones/paciente y también, un incremento de las infecciones potencialmente fatales que afectan el sistema nervioso central, los pulmones y la sangre comparando con los pacientes sin hepatitis⁵⁸.

Nuestra experiencia incluyendo los pacientes trasplantados entre 1990-1994 muestra que las infecciones graves (citomegalovirus, tuberculosis, sepsis y *Pneumocystis carinii*) son más frecuentes en los pacientes HCV positivos con trasplante renal (tabla II). Este hecho pueden ser perfectamente explicado ya que los pacientes VHC positivos presentan un estado de inmunodeficiencia relacionado con el virus C.

Algunos autores han publicado que la incidencia del rechazo agudo es mayor en los pacientes HCV positivos^{6,36} mientras otros no encontraban diferencias significativas con el grupo VHC negativo. Nuestro grupo ha objetivado una incidencia significativamente menor de episodios de rechazo agudo en el grupo VHC positivo comparado con los pacientes VHC negativo (28% vs 40%, $p = 0,025$) (tabla II). Esta diferencia fue evidente incluso con una mayor proporción de pacientes de alto riesgo inmunológico en el grupo de pacientes VHC positivo. Este hallazgo se atribuyó a la disminución relativa de las células T naive, asociado con un alteración de las respuestas proliferativas de las células T a mitógenos⁶⁴ (Tabla II).

Estos datos muestran claramente que los pacientes VHC positivos tienen un estado de inmunodeficiencia especial, lo que apoya la idea de que la inmunosupresión debe ser reducida en este grupo de pacientes.

Supervivencia del injerto y del paciente

La infección por VHC después del trasplante renal no tiene un impacto negativo en la supervivencia

Tabla II. Datos clínicos e inmunológicos de los pacientes con trasplante renal

Características	Receptor HCV+ n = 118	Receptor HCV- n = 229	p
Seguimiento (DS) meses	35,8 (19,2) Rango: 6,66 28%	30,7 (20,4) Rango: 6,66 40%	0,025
Rechazo agudo			
Infecciones graves (CMV invasivo, TBC, Sepsis, <i>Pneumocystis Carinii</i>)	17,4%	8,8%	$p < 0,05$
Hipersensibilizados/2 ^o Trasplante	30,5%	11,8%	0,00003
Compatibilidad HLA-DR (DS)	1,25 (0,44)	1,24 (0,47)	NS
Subpoblación linfocitaria (%)*			
CD3	80,3	83,3	NS
CD28	52,0	59,6	0,02
CD4	42,4	50,0	0,007
CD4 «Virgen» (CD45RA)	14,0	20,9	0,005
CD4 «Memoria» (CD45RO)	27,9	28,1	NS
Relación Virgen/Memoria	0,53	0,87	0,029
CD8	33,6	29,5	NS
CD19	5,0	5,9	NS
CD16	7,9	5,5	NS

*Los estudios inmunológicos se realizaron en 17 pacientes HCV (-) y 22 HCV (+) sin diferencias significativas entre ambos. (Modificado de Corell y cols. *Lancet* 346: 1497-1498, 1995).

del paciente ni en la del injerto en la mayoría de las series^{6,18,21,22,27,60,62,63,65}. Un reciente artículo de Kliem y cols.⁶⁶ con 162 pacientes con trasplante renal VHC positivos, con un seguimiento medio de 7,4 años, demuestra que la supervivencia del paciente y del injerto es similar a la de los pacientes VHC negativos con un protocolo que incluye esteroides y ciclosporina. También, que sólo un 4,3% de los pacientes VHC positivos desarrollaron EHC y un 9,3% del grupo falleció, pero ninguno a causa de cirrosis. En un estudio muy interesante, Knoll y cols. compararon la evolución de pacientes VHC positivos con trasplante renal versus los pacientes VHC positivos en diálisis en lista de espera para el trasplante. Aunque ambos grupos eran comparables, la supervivencia del paciente fue menor en el grupo de pacientes en diálisis, a la espera de un trasplante con un seguimiento de al menos 2 años⁶⁷. Por tanto, los pacientes VHC positivos con trasplante renal tienen mejor supervivencia que los pacientes en diálisis, aceptables para recibir un trasplante pero todavía en la lista de espera.

Sin embargo, Pereira y cols.⁶¹ han reportado una elevada mortalidad (41%) y un aumento del riesgo de muerte tras el trasplante, especialmente por sepsis, en pacientes VHC positivos previo al trasplante comparados con los pacientes VHC negativos. En un artículo más reciente, Bouthot y cols. añadían que no había diferencias significativas entre ambos grupos con un seguimiento mayor respecto a la pérdida del injerto, pero la mortalidad permanecía significativamente elevada en el grupo de pacientes VHC positivo⁶⁸. Es interesante que los pacientes con infección por VHC adquirida en el trasplante no mostraban ninguna diferencia respecto a los pacientes que recibieron riñones de donantes con anticuerpos anti-VHC negativos. Los autores explican esta elevada mortalidad por la larga duración de la infección por VHC y por la gravedad de la enfermedad hepática pretrasplante. Otra importante explicación podría ser el grado de inmunosupresión. De hecho, en nuestra experiencia, la supervivencia del paciente a los seis años es del 93% en el grupo de pacientes VHC positivo sin que existan diferencias con el grupo VHC negativo, usando un protocolo inmunosupresor poco agresivo⁶⁹.

El paciente en diálisis anti-HCV positivo candidato para recibir un trasplante renal

Desde el año 1990, algunos grupos consideraban que en los pacientes anti-HCV positivos se debería cuestionar su inclusión en la lista de espera de trasplante renal por las consecuencias de la infección en el período postrasplante. Aunque esta política era

aceptada de forma minoritaria, si ha sido discutida repetidamente en las revisiones generales sobre el tema^{4,13}. Nuestro grupo, de acuerdo con Goffin y cols.¹², está convencido que los pacientes en diálisis con anticuerpos anti-HCV positivos deben ser incluidos en lista de espera para el trasplante renal si la enfermedad hepática no es muy severa, criterio que comparten la mayoría de ellos. Los datos expuestos arriba apoyan claramente esta actitud. Ahora bien, si el paciente HCV positivo en diálisis tiene hipertensión portal o cirrosis debe considerarse un doble trasplante combinado de hígado y riñón, individualizando cada caso.

En general en diálisis en los pacientes HCV positivos con ALT elevada, hepatitis crónica en la biopsia y PCR positivos se deberían tratar con Interferón previamente al trasplante. Hay estudios en marcha valorando esta posibilidad y tratando de trasplantar a los pacientes una vez que negativicen la PCR.

La controversia sobre el uso de los riñones de donantes HCV positivos

Pereira y cols. demostraron en los años 1991-1992 que la infección VHC se transmite a través del órgano trasplantado. Esta transmisión es universal, desarrollando el 50% de los pacientes EHC^{70,71}. Posteriormente varios grupos y organizaciones describieron la incidencia de transmisión de la infección, objetivándose importantes diferencias en la frecuencia y en la implicación clínica de la misma⁷²⁻⁷⁶. El nivel de viremia en el órgano trasplantado, la infectividad de la cepa del VHC, el volumen del líquido empleado en la conservación del órgano, el método de preservación de órganos, las transfusiones preoperatorias y las diferencias en los tests diagnósticos de la infección VHC pueden ser puntos importantes que pueden explicar estas diferencias. Méndez y cols.⁷⁷ y Pirsch y cols.⁷⁸ han utilizado riñones de donantes HCV positivos en receptores HCV negativos objetivando que existía un mayor riesgo de EH postrasplante sin evidenciar un efecto negativo sobre la supervivencia del paciente y del injerto. A pesar de estas experiencias, la opinión generalizada apoya la idea de no utilizar estos riñones en receptores HCV negativos⁷⁹.

El problema es que dado que la prevalencia de anti-HCV positivo en los donantes puede ser mayor del 4%, una política restrictiva con estos órganos aumentaría todavía más la escasez de riñones para trasplante (80-82). Por ello, algunos autores han sugerido que estos órganos podrían ser trasplantados en pacientes HCV positivos^{80,81}. Argumentos de peso

contra esta aproximación son que los anticuerpos anti-HVC no son neutralizantes, que la positividad de los anticuerpos anti-HCV no es sinónimo de infección presente y que existen más de una cepa del HCV⁷¹. Argumentos a favor para utilizar estos riñones son que fundamentalmente la lista de espera para trasplante esta aumentando progresivamente en todo el mundo (en España la lista ha disminuido, pero todavía el número de pacientes es alto) y que muchos de ellos pueden fallecer en diálisis antes de ser trasplantados. También que la mortalidad cardiovascular es más frecuente que la hepática en estos pacientes y por último que con los tests de que disponemos podríamos excluir donantes falsos HCV-positivos⁷¹.

En marzo de 1990, el Hospital 12 de Octubre de Madrid y el Hospital Clinic de Barcelona, adoptamos la política de transplantar los riñones de donantes HCV-positivos en receptores HCV-positivos⁸³. Los resultados al año y a los tres años de seguimiento demostraron una similar frecuencia de enfermedad hepática entre los 24 receptores HCV-positivos que recibieron un riñón de un donante HCV-positivo que entre 40 receptores HCV positivos que recibieron un riñón de un donante anti-HCV negativo⁸³⁻⁸⁵. La Organización Nacional de Trasplantes apoyó esta política y restringió el uso de estos riñones únicamente a los receptores HCV positivos.

Con el uso de la PCR para la determinación del ARN del VHC en todos los sueros disponibles de donantes y receptores, demostramos que el 80% de los receptores ELISA-2 positivo pero ARN VHC negativo pretrasplante fueron HCV ARN positivos posttrasplante con riñones de donantes ELISA-2 positivo y ARN HCV también positivo. Por ello, en julio de 1993 restringimos el uso de los riñones HCV positivos a los receptores PCR positivos. Así, los enfermos en diálisis HCV positivos deben tener tam-

bién determinada la presencia o no del ARN del VHC. De cualquier manera, la experiencia global en cinco años muestra unos resultados similares entre los grupos de pacientes HCV positivos que reciben un riñón HCV positivo y los que reciben un riñón de un donante HCV negativo (ver Tabla III). Por lo tanto, debido a la escasez de órganos y aunque la superinfección es posible, como ha demostrado Widell y cols. (86), seguimos proponiendo que los receptores HCV ARN positivos puedan recibir un riñón de un donante anti-HCV positivo^{87,88}. Quizá en enfermos de cierta edad esta política sea muy aceptable.

Pereira y Levey¹³ han analizado cuidadosamente el impacto en USA de las diversas políticas en relación con el uso de los riñones HCV positivos. Si los riñones HCV positivos son restringidos a los receptores anti-HCV positivos, la pérdida de órganos es 0%, la transmisión de la infección puede ser del 2,4% y la presencia de una nueva infección (superinfección) del 0.5%; si son restringidos a los receptores HCV ARN positivos los porcentajes son: 0%, 2,4% y 0% respectivamente. Pereira recalcó en su reciente State of the Art Lecture (Hepatitis C and Nephrology) en el Congreso Americano de Nefrología (San Antonio, 5 de Noviembre 1997) que la mejor alternativa para el uso de estos órganos es esta última posibilidad⁸⁹. Los buenos resultados a cinco años utilizando riñones anti-HCV positivos apoyan esta política⁹⁰. Adecuar el uso de los riñones HCV positivos acorde también al genotipo VHC del donante y del receptor puede ser un nuevo avance para mejorar los resultados, así como la indicación de una inmunosupresión individualizada y poco agresiva. Con esta política más de 380 riñones por año de donantes HCV positivos pueden ser utilizados en USA y más de 20 por año en España.

Tabla III. Resultados a 5 años del trasplante renal en pacientes anti-VHC (+) con riñones de donantes VHC+ y VHC-.

Características receptores VHC (+)	Donante positivo (n = 57)	Donante negativo (n = 103)
Pre-Trasplante		
Mínima elevación ALT	20/57 (35%)	36/103 (35%)
ALT > 2,5 veces valor normal	7/57 (12%)	7/103 (7%)
RIBA 2 positivo	57/57 (100%)	103/103 (100%)
Post-Trasplante		
Meses seguimiento	34 ± 17	40 ± 20
Mínima elevación ALT	17/54 (31,5%)	24/93 (26%)
ALT > 2,5 veces valor normal	10/54 (18,5%)	6/93 (6%)
Elisa-2 positivo	54/54 (100%)	93/93 (100%)
Elevación aguda transaminasas	4/54 (7,4%)	1/93 (1%)
Fallecidos causa hepática	0	1
Superv. actuarial injerto	77%	81%
Superv. actual paciente	92,8%	93,5%

MEDIDAS PARA PREVENIR Y ATENUAR LAS CONSECUENCIAS DE LA INFECCION VHC DESPUES DEL TRASPLANTE RENAL

En la [tabla IV](#) se exponen una serie de medidas encaminadas a prevenir y atenuar la hepatopatía crónica inducida por VHC en los pacientes con trasplante renal.

La prevención debe realizarse en diálisis, antes del trasplante renal, fundamentalmente evitando las transfusiones y tratando a los pacientes HCV positivos con hepatitis crónica con Interferón. También, utilizando riñones de donantes HCV positivos únicamente en receptores PCR positivos y en general en todos los pacientes HCV positivos disminuyendo la inmunosupresión y vigilando la aparición de infecciones graves. Posiblemente estas medidas contribuirán, si no a erradicar la infección VHC sí a minimizar su repercusión clínica en los trasplantados renales.

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C es la causa más importante de enfermedad hepática crónica después del trasplante renal. En los últimos años se han descrito varios trabajos que aportan una evidencia adicional de este hecho. Aunque a corto plazo la evolución es buena, una nueva y rara entidad la Hepatitis Fibrosante Colostática, que puede conducir al fallo hepático temprano, se ha descrito en relación con el VHC. Las complicaciones hepáticas más importantes aparecen a largo plazo. Aunque no existe un tratamiento efectivo y seguro en estos pacientes, se han publicado resultados esperanzadores con Ribavirina. Los pacientes HCV positivos pueden desarrollar lesiones glomerulares y

presentar infecciones más severas que los HCV negativos; sin embargo, la supervivencia de los injertos y pacientes en la mayoría de las series son similares a los que no tienen infección viral. Es más, recientemente se ha publicado que la supervivencia de los pacientes HCV positivos con trasplante renal es mayor que los HCV positivos en diálisis, en lista de espera para trasplante, pero que todavía no han sido trasplantados. Finalmente, sugerimos el uso de riñones anti-HCV positivos en receptores PCR positivos y con identidad del genotipo VHC en donantes y receptores. Varias medidas se recomiendan para prevenir/atenuar la hepatopatía por VHC.

Bibliografía

1. Weir MR, Kirkman RL, Strom TB, Tilney NL: Liver disease in recipients of long-surviving renal allografts. *Kidney Int* 28: 839-844, 1995.
2. Bruguera M, Pinto JB: Enfermedades hepáticas en los trasplantados renales. *Gastroenterol Hepatol* 14: 129-135, 1991.
3. Rodicio JL, Morales JM: Liver disease in renal transplant patients, in Textbook of Nephrology (vol 2), edited by Massry & Glasscock, Williams & Wilkins pp 1684-1689, 1995.
4. Pereira BJG: Hepatitis C in organ transplantation: its significance and influence on transplantation policies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2: 912-922, 1993.
5. Chan T-M, Lok ASF, Cheng IKP, Chan RT: A prospective study of hepatitis C virus infection among renal transplant patients. *Gastroenterology* 104: 862-868, 1993.
6. Roth D, Zucker K, Cirocco R, De Mattos A, Burke GW, Nery J, Esquenazi V, Babischkin S, Miller J: The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int* 45: 238-244, 1994.
7. Morales JM, Campo C, Castellano G, Colina F, Andrés A, Fuertes A, Praga M, Rodicio JL: Clinical implications of the presence of antibodies to hepatitis C after renal transplantation. *Transplant Proc* 24: 78-80, 1992.
8. Vosnides GG: Hepatitis C in renal transplantation. *Nephrology Forum. Kidney Int* 52: 843-861, 1997.

Tabla IV. Recomendaciones para prevenir y atenuar las consecuencias de la infección HCV después del trasplante renal

1. Medidas en los pacientes en diálisis
 - Evitar las transfusiones de sangre.
 - Aislar a los pacientes HCV+.
 - Tratar con interferón alfa a los pacientes con hepatitis crónica en la biopsia y con ARN del VHC detectable en suero, antes del trasplante renal.
2. Medidas en el período preoperatorio del trasplante renal
 - Evitar las transfusiones de sangre.
 - No utilizar los riñones de donantes HCV+ en receptores HCV-.
 - Si los riñones de donante HCV+ son aceptados, pueden ser trasplantados en receptores PCR+ y con identidad del genotipo HCV donante receptor.
3. Medidas después del trasplante renal
 - Utilizar un protocolo de inmunosupresión no agresivo (no se debe utilizar de rutina ATG/ALG/OKT3 como terapia de inducción).
 - Seguimiento cuidadoso después del trasplante, para detectar la presencia de proteinuria y la aparición de infecciones graves.
 - Tratamiento con ribavirina o ribavirina con dosis bajas de interferón alfa.
 - Evitar las drogas potencialmente hepatóxicas y el alcohol.

HEPATOPATIA POR VIRUS C EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

9. Marcen R, Gámez C, Mateos ML, Orofino L, Teruel JL, Serrano P, Pascual J, Quereda C, Nash R, Ortuño J: Hepatitis C antibody after kidney transplantation: clinical significance. *Am J Nephrol* 13: 184-189, 1993.
10. Rostaing L, Izopet J, Cisterne JM, Icart J, Chabannier MH, Panicali H, Durand D: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus and correlation with liver disease in renal transplant patients. *Am J Nephrol* 17: 46-52, 1997.
11. Goffin E, Pirson Y, Cornu C, Geubel A, Squifflet JP, Van Ypersele de Strihou C: Outcome of HCV infection after renal transplantation. *Kidney Int* 45: 551-555, 1994.
12. Goffin E, Pirson Y, Cornu C, Lamy ME, Van Ypersele de Strihou C: Prevalence and significance of anti-HCV antibodies in kidney graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 5: 1057-1060, 1990.
13. Pereira BJG, Levey AS: Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. Perspectives in Clinical Nephrology. *Kidney Int* 51: 981-999, 1997.
14. Soffredini R, Rumi MG, Lampertico P, Aroldi A, Tarantino A, Ponticelli C, Colombo M: Increased detection of antibody to hepatitis C virus in renal transplant patients by third-generation assays. *Am J Kid Dis* 28 (3): 437-440, 1996.
15. Simmonds P: Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 21: 570-583. Rosen HR, Friedman LS, Martin P. Hepatitis C and the renal transplant patient. *Seminars Dialysis* 9 (1): 39-46, 1996.
16. Domingo MJ, Fernández I, Lumbreras C, Manzanera J, Morales JM, Noriega AR, Fuertes A: Utilización de la hibridación de secuencias de DNA con sondas específicas de oligonucleótidos para identificar genotipos del virus de la hepatitis C. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 14: 433-436, 1996.
17. Morales JM, Domingo MJ, Fuertes A: Hepatitis C virus in renal transplant patients. *Am J Kid Dis* 26: 693 (letter), 1995.
18. Roth D, Zuckerk K, Ciocco R, Burke G, Ciancio C, Esquenazi V, Swanson SJ III, Miller J: A prospective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. *Transplantation* 61: 886-889, 1996.
19. Ponz E, Campistol JM, Bruguera M, Barrera JM, Gil C, Pinto JB, Andreu J. Hepatitis C virus infection among kidney transplant recipients. *Kidney Int* 40: 748-751, 1991.
20. Morales JM, Muñoz MA, Castellano G, Colina F, Fuertes A, Andrés A, Campo C, Blasco A, Hernández E, JL Rodicio: Impact of hepatitis C in long-functioning renal transplants: a clinicopathological follow-up. *Transplant Proc* 25 (1): 1450-1453, 1993.
21. Morales JM: Hepatitis C and renal transplantation: outcome of patients. *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl): 125-128, 1995.
22. Berthouix F: Hepatitis C virus infection and disease after renal transplantation. 71: 386-394, 1995.
23. Ghany MG, Chan TM, Sánchez-Pescador R, Urdea M, Lok ASF. Correlation between serum HCV RNA and aminotransferase levels in patients with chronic HCV infection. *Dig Dis Sci* 41 (11): 2213-2218, 1996.
24. Haem J, Berthouix P, Mosnier JF, Grattard, Cecillon S, Pozzetto B, Alamartine E, Berthouix F: Clear evidence of the existence of healthy carriers of hepatitis C virus among renal transplant patients. *Transplantation* 62: 699-704, 1996.
25. Rao KV, Anderson WR, Kasiske BL, Dahl DC: Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant patients. *Am J Med* 94: 241-250, 1993.
26. Pol S, Debure A, Degott C, Carnot F, Legendre Ch, Brechot Ch, Kreis H: Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 335: 878-880, 1990.
27. Pol S, Legendre C, Saltiel C, Carnot F, Brechot C, Berthelot P, Mattinger B, Kreis H: Hepatitis C virus in kidney recipients, epidemiology and impact on renal transplantation. *J Hepatol* 15: 202-206, 1992.
28. Boletis J, Delladetsima J, Psimenou E, Vafiadi I, Tzala E, Katsoulidou A, Kostakis A, Hatzakis A, Vosnides G: Liver biopsy is essential in anti-HCV renal transplant patients irrespective of liver function tests and serology for HCV. *Transplant Proc* 27: 945-947, 1995.
29. Glicklich D, Kapoian T: Should the hepatitis C positive end stage renal disease patient be transplanted? *Seminars Dialysis* 9 (1): 5-8, 1996.
30. Rostaing L, Rumeau JL, Cisterne J, Izopet J, Chabannier MH, Durand D: Liver histology in renal transplant patients after more than 10 years of hepatitis C virus infection. *Transplant Proc* 28 (5): 2836-2837, 1996.
31. Lam PWY, Wachs ME, Somberg KA, Vincenti F, Lake JR, Fer LD: Fibrosing cholestatic hepatitis in renal transplant patients. *Transplantation* 61: 378-381, 1997.
32. Chen C-H, Chen P-J, Chu J-S, Yeh K-H, Lai M-Y, Chen D-S. Fibrosing cholestatic hepatitis in a hepatitis B surface antigen carrier after renal transplantation. *Gastroenterology* 107: 1514-1518, 1994.
33. Zylberberg H, Carnot F, Mamzer MF, Blancho G, Legendre C, Pol S: Hepatitis C virus related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation. *Transplantation* 63: 158-160, 1997.
34. Muñoz de Bustillo E, Ibarrola C, Colina F, Andrés A, Gota R, Castellano G, Fuertes A, Morales JM: Fibrosing hepatitis with cholestasis in hepatitis C virus (HCV) infected patients. A new, early and severe complication after renal transplantation. *ASTP Congress, Chicago 1997*, p 120 (abstract).
35. Pol S, Cavalcanti R, Carnot F, Legendre C, Driss F, Chaix ML, Thervet E, Chkoff N, Brechot C, Berthelot P, Kreis H: Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients: A predisposing role of chronic viral hepatitis. *Transplantation* 61 (12): 1774-1776, 1996.
36. Pouteil-Noble C, Tardy JC, Chossegros P, Mion F, Chevallier M, Gerard F, Chevallier P, Megas F, Lefrancois N, Touraine JL: Co-infection by hepatitis B and hepatitis C virus in renal transplantation: morbidity and mortality in 1.098 patients. *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 6): 122-124, 1995.
37. Huang C-C, Liaw Y-F, Lai M-K, Chu S-H, Chuang C-K, Hung J-Y: The clinical outcome of hepatitis C virus antibody positive renal allograft recipients. *Transplantation* 53: 763-765, 1992.
38. Marcellin P, Boyer N, Behamou JP, Erlinger S: Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C in special patient populations. *Dig Dis Sci* 41 (12): 126S-130S, 1996.
39. Kovarik J, Mayer G, Pohanka E, Schwarz M, Traindl O, Graf H, Smolen J. Adverse effect of low-dose prophylactic human recombinant leukocyte interferon-alpha treatment in renal transplant recipients. *Transplantation* 45: 402- 405, 1988.
40. Thervet E, Pol S, Legendre Ch, Gagnadoux M-F, Cavalcanti R, Kreis H: Low-dose recombinant leukocyte interferon-alpha treatment of hepatitis C viral infection in renal transplant recipients. A pilot study. *Transplantation* 58: 625-628, 1994.
41. Rostaing L, Izopet J, Baron E, Duffaut M, Puel J, Durand D: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 59: 1426-1431, 1995.
42. Garnier JL, Chevallier P, Dubernard JM, Trepo C, Touraine JL, Chossegros P. Treatment of hepatitis C virus infection with ribavirin in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 29: 783, 1997.
43. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: A multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 123: 615-620, 1995.

44. Jhonson RJ, Wilson R, Yamabe H, Couser W, Alpers CE, Wener MH, Davis C, Gretch DR: Renal manifestations of hepatitis C virus infection *Kidney Int* 46: 1255-1263, 1994.
45. Roth D: Hepatitis C virus: the nephrologists view. *Am J Kid Dis* 25: 3-16, 1995.
46. Coroneos E, Truong L, Olivero J. Fibrillary glomerulonephritis associated with hepatitis C viral infection. *Am J Kid Dis* 29 (1): 132-135, 1997.
47. Roth D, Cirocco R, Zucker K, Ruiz P, Viciano A, Burke G, Carrero M, Esquenazi V, Miller J: De novo membranoproliferative glomerulonephritis in hepatitis C virus-infected renal allograft recipients. *Transplantation* 59 (12): 1676-1682, 1995.
48. Brunkhorst R, Kliem V, Koch KM: Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation in a patient with chronic hepatitis C. *Nephron* 72 (3): 456-467, 1996.
49. Cruzado JM, Gil-Vernet S, Ercilla G; Seron D, Carrera M. Bas J, Torras J, Alsina J, Grinyo JM: Hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 7 (11): 2469-2475, 1996.
50. Hammoud H, Haem J, Laurent B, Alamartine E, Diab N, Defilippis JP, Berthoux P, Berthoux F: Glomerular disease during HCV infection in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 11 (suppl 4): 54-55, 1996.
51. Morales JM, Pascual J, Campistol JM, Fernández-Zatarian G, Muñoz MA, Andrés A, Praga M, Martínez MA, Usera G, Fuertes A, Oppenheimer F, Artal P, Darnell S, Rodicio JL: Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation* 63: 1634-1639, 1997.
52. Gallay BJ, Alpers CE, Davies CL, Schultz MF, Johnson RJ: Glomerulonephritis in renal allografts associated with hepatitis C infection: a possible relationship with transplant glomerulopathy in two cases. *Am J Kid Dis* 26: 662-666, 1995.
53. Cosio FG, Roche Z, Agarwal A, Falkenhain ME, Sedmark DD, Fergusson RM: Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulonephritis in native and transplant kidneys. *Am J Kid Dis* 28 (5): 752-758, 1996.
54. Cosio FG, Sedmark DD, Henry ML, Haddad CA, Falkenhain ME, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Fergusson RM: The high prevalence of severe early posttransplant renal allograft pathology in hepatitis C positive recipients. *Transplantation* 62: 1054-1059, 1996.
55. Morales JM, Campistol JM, Andrés A, Rodicio JL: Glomerular diseases in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 6: 511-515, 1997.
56. Laquaglia MP, Tolkoff-Rubin NE, Deinstag JL y cols.: Impact of hepatitis on renal transplantation. *Transplantation* 32: 504-507, 1981.
57. Singh N, Goyowski T, Wagener MM, Marino IR: Increased infections in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus hepatitis. *Transplantation* 61: 402-406, 1996.
58. Rao KV, Ma. J: Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 62: 1765-1769, 1996.
59. Morales JM, Corell A, Muñoz MA, Gota R, Fuertes A, Andrés A, Rodicio JL, Praga M, Arnaiz-Villena A: Immunodeficiency Secondary to Hepatitis C Virus Reduces Acute Rejection Incidence and Increases Severe Infections in Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 7: 1936 (abstract), 1996.
60. Stempel CA, Lake J, Kuo G, Vincenti F: Hepatitis C-Its prevalence in end stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. *Transplantation* 55: 273-276, 1993.
61. Pereira BJG, Wright TL, Schmid CH, Levey AS: The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 799-805, 1995.
62. Orloff SL, Stempel CA, Wright TL, Tomlanovich SJ, Amend WJC, Stock PG, Meltzer JS, Vincenti F: Long-term outcome in kidney transplant patients with hepatitis C (HCV) infection. *Clin Transplant* 9: 119-124, 1995.
63. Alivannis P, Derveniotis V, Dioudis C, Grekas D, Mandraveli P, Vasiliou S, Tourkantonis A: Hepatitis C virus antibodies in hemodialysed and in renal transplant patients: Correlation with chronic liver disease. *Transplant Proc* 23: 2662-2663, 1991.
64. Corell A, Morales JM, Mandroño A, Muñoz MA, Fuertes A, Arnaiz Villena A. Immunosuppression induced by hepatitis C virus infection reduces acute renal transplant rejection. *Lancet* 346: 1497-1498, 1995.
65. Lau JYN, Davis GL, Brunson ME, Qian KP, KIn HJ, Quan S, Dinello R, Polito AJ, Scornik JC: Hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Hepatology* 18: 1027-1031, 1993.
66. Kliem V, Van Den Hoff U, Brunkhorst R, Tillmann HL, Flik J, Manns MP, Pichlmayer R, Koch KM, Frei U: The long-term course of hepatitis C after kidney transplantation. *Transplantation* 62: 1417-1421, 1996.
67. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis JJ: The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C positive end-stage renal disease patients. *Am J Kid Dis* 29 (4): 608-614, 1997.
68. Bouthot BE, Murthy BVR, Schmid H, Levey AS, Pereira BJG: Long-term follow-up of hepatitis C virus infection among organ transplanted recipients. Implications for policies on organ procurement. *Transplantation* 63: 849-853, 1997.
69. Morales JM, Corell A, Muñoz MA, Gota R, Muñoz de Bustillo E, Andrés A, Fuertes A: Renal transplant patients with HCV infection have less rejection and excellent survival figures with a less aggressive immunosuppressive protocol in spite of a higher incidence of severe infections. ASTP Congress, Chicago 1997; p 121 (abstract).
70. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS: Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 325: 454-460, 1991.
71. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL y cols. Prevalence of HCV RNA in hepatitis C antibody positive cadaver organ donors and their recipients. *N Engl J Med* 327: 910-915, 1992.
72. Roth D, Fernández JA, Babischkin S, De Mattos A, Buck BE, Quan S, Olson L, Burke GW, Nery JR, Esquenazi V, Schiff ER, Miller J. Detection of hepatitis C infection among organ donors: evidence for low transmission of disease. *Ann Intern Med* 117: 470-475, 1992.
73. Tesi RJ, Waller K, Morgan CJ, Delaney S, Elkhammas EA, Henry ML, Fergusson RM: Transmission of hepatitis C by kidney transplantation: the risks. *Transplantation* 57: 826-831, 1994.
74. Huang CC, Lai MK, Lin MW, Pao CC, Fang JT, Yao DS: Transmission of hepatitis C virus by renal transplantation. *Transplant Proc* 25: 1474-1475, 1993.
75. Vincenti F, Lake J, Wright T, Kuo G, Weber P, Stempel C: Nontransmission of hepatitis C from cadaver kidney donors to transplant recipients. *Transplantation* 55: 674-675, 1993.
76. Gomez E, Aguado S, Gago E y cols.: A study of renal transplants obtained from anti-HCV positive donors. *Transplant Proc* 23: 2654-2655, 1991.
77. Méndez R, EL-Shahawy M, Obispo E, Aswad S, Mendex RG: Four years follow-up of hepatitis C positive kidneys into hepatitis C negative recipients. *Am J Soc Nephrol* 6: 1105 (abstract), 1995.
78. Kirk AD, Heisey DM, D Alessandro AM, Knechtle SJ, Odorico JS, Rayhill SC, Sollinger HW, Pirsch JD: Clinical hepati-

HEPATOPATIA POR VIRUS C EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

- tis after transplantation of hepatitis C virus-positive kidneys. HLA-DR3 as a risk factor for the development of posttransplant hepatitis. *Transplantation* 62: 1758-1762, 1996.
79. Pereira BJG, Wright TL, Schmid CH, Levey AS for The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. A Controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. *Lancet* 345: 484-487, 1995.
 80. Diethelm AG, Roth D, Fergusson RM, Schiff ER, Hardy MA, Starzl TE, Miller J, VanThiel D, Najarian JS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation 326: 410-411, 1992.
 81. Pirsch JD, Belzer FO. Transmission of HCV by organ transplantation *N Engl J Med* 326: 412, 1992.
 82. Kiberd BC: Should Hepatitis C-infected kidneys be transplanted in the United States? *Transplantation* 57: 1068-1072, 1994.
 83. Morales JM, Andrés A, Campistol JM: Hepatitis C virus and organ transplantation *N Engl J Med* 328: 511-512, 1993.
 84. Morales JM, Campistol JM, Bruguera M, Andrés A, Oppenheimer F, Rodicio JL. Hepatitis C virus and organ transplantation. *Lancet* 345: 1174-1175, 1995.
 85. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, Andrés A, Colina F, Fuertes A, Ercilla G, Bruguera M, Andreu J, Carretero P, Rodicio JL, Levey AS, Pereira BJG: Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pretransplantation anti-HCV. *Kidney Int* 47: 236-240, 1995.
 86. Widell A, Mansson S, Persson NH, Thysell H, Hermodsson S, Blohme I: Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 60: 642-647, 1995.
 87. Sánchez Tapias JM, Rodes J. Dilemmas of organ transplantation from anti-HCV positive donors. *Lancet* 345: 469-470, 1995.
 88. Morales JM, Rodicio JL. Should hepatitis C positive donors be accepted for renal transplantation? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5 (3): 199-201, 1996.
 89. Pereira BJG. State of the ART Lecture Hepatitis C virus infection and nephrology. ASN Congress, San Antonio, Texas 1997.
 90. Morales JM, Campistol JM, Muñoz MA, Andrés A, Colina F, Gutiérrez A, Ercilla G, Fuertes A, Bruguera M, Oppenheimer F, Rodicio JL, Pereira BJG: Clinical outcomes among anti-HCV positive recipients of organs from anti-HCV positive donors. Five year experience. *J Am Soc Nephrol* 7: 1936 (abstract), 1996.