



Trasplante renal utilizando riñones de donantes con serología positiva para el virus de la hepatitis C

B. Domínguez-Gil*, N. Esforzado**, M. A. Muñoz*, A. Andrés*, J. L. Rodicio*, M. Bruguera**, F. Oppenheimer**, J. M. Campistol** y J. M. Morales*

*Hospital 12 de Octubre. Madrid. **Hospital Clínic. Barcelona.

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se transmite con el trasplante de órganos. La mayoría de los autores coincide en la opinión de no utilizar riñones procedentes de donantes VHC positivos en receptores con serología negativa para el VHC. Sin embargo, su uso en receptores VHC positivos sigue siendo controvertida. Revisamos a continuación la experiencia existente en este campo, experiencia que avala la seguridad de este procedimiento a corto y largo plazo cuando se limita el uso de estos riñones a receptores con serología positiva para el VHC y, especialmente, cuando estos receptores presentan a su vez positividad para el RNA viral antes del trasplante. Conseguir emparejar donante y receptor en función del genotipo viral implicado sería el próximo paso a considerar con vistas a proporcionar una mayor seguridad a esta política. Dada la alta prevalencia que la infección por el VHC alcanza en determinadas poblaciones, esta estrategia podría ampliar considerablemente el número de donantes disponibles para trasplante.

Palabras clave: **Virus de la hepatitis C. Donantes subóptimos. Trasplante renal.**

~~~~~

## SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) infection is transmitted by organ transplantation. The majority of the groups agree with the no utilization of kidneys from HCV positive donors into HCV negative recipients. However, it is still a controversial issue whether to use these organs in patients with a positive serology for HCV. We review the actual experience in this field of kidney transplantation. There are clinical studies that demonstrate that the use of HCV positive kidneys into HCV positive recipients is a safe strategy in the short and the long term, specially when these organs are limited to those patients with a positive HCV RNA before transplantation. Efforts to make this policy even safer should be made, such as matching donors and recipients in terms of the genotype of the HCV. Given the high prevalence that HCV infection has in some populations, the donor pool could considerably increase if these strategies were universally applied.

Key words: **Hepatitis C virus. Suboptimal donors. Kidney transplant.**

**Correspondencia:** Dr. J. M. Morales  
Servicio de Nefrología  
Hospital 12 de Octubre  
Ctra. de Andalucía, km. 5,400  
28041 Madrid  
E-mail: jmorales@h12o.es

El trasplante de órganos se asocia con la transmisión de diversas enfermedades infecciosas<sup>1</sup>. Por su elevada prevalencia, la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) tiene un interés especial en este sentido. La transmisión de esta infección a través del trasplante ha sido descrita por varios autores<sup>2-4</sup>. Sin embargo, existen diferencias muy llamativas entre los grupos que han estudiado este fenómeno en lo que se refiere a la frecuencia de transmisión de la enfermedad y de sus consecuencias clínicas. Pereira y cols., del New England Organ Bank, demostraron que la infección se transmitía en el 100% de los pacientes que recibían un riñón de un donante VHC RNA positivo, confirmado por la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); además, el 50% de estos pacientes desarrollaban criterios de enfermedad hepática crónica, hecho que se correlacionaba con el grado de inmunosupresión<sup>2,3,5</sup>. Aeder y cols., del Midwest Organ Bank, presentaron unos resultados similares a los de Boston<sup>4</sup>. Sin embargo, autores tales como Roth y cols., de la Universidad de Miami<sup>6,7</sup>, y Vicenti y cols. de la Universidad de San Francisco<sup>8</sup>, aseguran que la transmisión de la infección por el VHC con el trasplante y el posterior desarrollo de enfermedad hepática son infrecuentes. Tesi y cols., de la Universidad de Columbus, describen que la transmisión de la infección por el VHC ocurre en el 57% de los receptores de donantes VHC RNA positivos, pero que la enfermedad hepática se desarrolla con la misma frecuencia que en un grupo control de pacientes trasplantados de donantes VHC negativos<sup>9</sup>. Méndez y cols., de Los Ángeles, aseguran que la transmisión de la infección por el VHC es poco frecuente y, de hecho, constituyen el único grupo que ha aceptado en algún momento la posibilidad de utilizar donantes VHC positivos en receptores VHC negativos<sup>10</sup>.

La variabilidad tan llamativa en la tasa de transmisión de la infección por el VHC con el trasplante de órganos podría explicarse con distintas teorías: el grado de viremia en el órgano trasplantado, la infectividad de la cepa implicada del VHC, el volumen de líquido empleado en la perfusión del órgano<sup>6</sup>, el método utilizado para la preservación del injerto<sup>6</sup>, las transfusiones perioperatorias y la diferencia en los tests diagnósticos empleados. Independientemente de la frecuencia de transmisión de la infección por el VHC con el trasplante de órganos, tal transmisión es un hecho; por este motivo, la actitud más racional y la opinión más generalizada es que los riñones de donantes VHC positivos no deben utilizarse en receptor uno es con serología negativa para el VHC.

Sin embargo, y basándose en la escasez de órganos disponibles para trasplante, varios grupos han

planteado la posibilidad de utilizar riñones VHC positivos en receptores que a su vez presenten una serología positiva para el VHC<sup>11,12</sup>. Existen argumentos en contra y a favor de esta política. Por un lado, los anticuerpos frente al VHC no son neutralizantes, es decir, no confieren inmunidad frente al virus. En segundo lugar, la positividad para los anticuerpos frente al VHC no es sinónimo de infección viral activa y, finalmente, existen varias cepas del VHC, con lo cual, siempre existe la posibilidad de una superinfección por una cepa diferente del virus<sup>3</sup>. Sin embargo, y a favor de la utilización de riñones VHC positivos para trasplante, se debe tener en cuenta que la prevalencia de la infección por el VHC puede ser de hasta el 28% en algunas poblaciones<sup>13</sup>, de modo que una política restrictiva con el uso de estos órganos podría agravar aún más la ya actual escasez de órganos para trasplante. Además, existe una importante lista de pacientes en espera por un trasplante renal, pacientes que pueden morir en diálisis antes de ser trasplantados. Por otro lado, la morbimortalidad de origen cardiovascular supera ampliamente a la de causa hepática en los pacientes trasplantados renales. Finalmente, con los métodos diagnósticos actuales, todavía se podría excluir como donantes a sujetos con un test diagnóstico falsamente positivo para el VHC<sup>5</sup>.

Basándose en los argumentos expuestos, en marzo de 1990 los Hospitales «12 de Octubre» de Madrid y «Clínic» de Barcelona adoptaron la política de utilizar riñones de donantes VHC positivos en receptores VHC positivos. Después de un año de seguimiento, la aparición de enfermedad hepática era similar entre 24 receptores VHC positivos que habían recibido el injerto renal de un donante VHC positivo y 40 receptores VHC positivos de un injerto VHC negativo<sup>14</sup>. Con estos resultados, la Organización Española de Trasplante apoyó esta política de utilización de riñones VHC positivos<sup>15</sup>. Con un período de seguimiento más largo, seguía sin encontrarse diferencias entre ambos grupos en términos de incidencia de enfermedad hepática crónica (8,3% vs 7,5%), supervivencia del injerto (96% vs 93%) y supervivencia del paciente (100% vs 98%) (tabla I). Sin embargo, cuando se determinó el RNA viral en donantes y receptores por la técnica de la PCR, se evidenció que el 80% de los pacientes VHC positivos con RNA viral negativo pretrasplante que habían recibido un injerto renal de un donante VHC RNA positivo, positivizaban el RNA viral después del trasplante y el 50% de ellos desarrollaba criterios de enfermedad hepática crónica<sup>16</sup>. Por lo tanto, limitando el uso de riñones VHC positivos a receptores VHC positivos, no se evitaba por completo la transmisión de la enfermedad viral. Esta observación obli-

**Tabla I.** Resultados a corto plazo con el trasplante de riñones de donantes VHC positivos en receptores VHC positivos

|                               | Receptores ELISA 2 positivos       |                                    |
|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                               | Donante ELISA 2 positivo<br>n = 24 | Donante ELISA 2 negativo<br>n = 40 |
| <i>Pretrasplante</i>          |                                    |                                    |
| PCR positivo*                 | 17/24 (71%)                        | 31/40 (79%)                        |
| <i>Posttrasplante</i>         |                                    |                                    |
| Seguimiento (meses)           | 26 ± 8                             | 3 ± 10                             |
| Enfermedad hepática crónica** | 2/24 (8,3%)                        | 3/40 (7,5%)                        |
| PCR positivo*                 | 22/23 (96%)                        | 30/39 (77%)                        |
| Supervivencia del injerto     | 23/24 (96%)                        | 37/40 (93%)                        |
| Supervivencia del paciente    | 24/24 (100%)                       | 39/40 (98%)                        |

\*PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

\*\*Enfermedad hepática crónica: ALT superior a 2,5 veces el límite superior de la normalidad durante más de seis meses.

Con autorización de *Kidney International* (*Kidney Int* 47: 236-240, 1995).

gó a modificar la política referente a la utilización de riñones de donantes VHC positivos para trasplante vigente hasta entonces en ambos hospitales. De este modo, en 1993 se limitó su utilización a receptores con serología positiva para el VHC y que tuvieran el RNA viral positivo antes del trasplante.

El impacto que tienen estas políticas de utilización de riñones VHC positivos reviste un interés especial a largo plazo, dada la historia natural de la infección por el VHC. En la mayoría de los pacientes con infección crónica por el VHC la enfermedad hepática severa y sus consecuencias clínicas aparecen años después de haber contraído la infección<sup>17</sup>. Por este motivo, ambos hospitales han revisado sus resultados 10 años después de haber puesto en marcha la política de utilizar riñones de donantes VHC positivos en receptores VHC positivos. Se analiza la evolución de 269 pacientes con serología positiva para el VHC que fueron trasplantados en estos hospitales en el período marzo 1990-diciembre 1998. De estos pacientes, 101 (37,5%) recibieron un injerto renal de un donante VHC positivo y 168 (62,4%) fueron trasplantados de un donante VHC negativo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación con la incidencia de enfermedad hepática crónica (12,2% vs 10,5% respectivamente), supervivencia del injerto a 10 años (56,4% vs 70%) y supervivencia del paciente a 10 años (80,6% vs 78,6%) (tabla II). Los resultados también son muy satisfactorios si el análisis se limita al pe-

**Tabla II.** Resultados a largo plazo con el trasplante de riñones de donantes VHC positivos en receptores VHC positivos

|                                  | Receptores ELISA 2 positivos        |                                     | p     |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
|                                  | Donante ELISA 2 positivo<br>n = 101 | Donante ELISA 2 negativo<br>n = 168 |       |
| <i>Pretrasplante</i>             |                                     |                                     |       |
| PCR positivo*                    | 80/89 (90%)                         | 36/53 (68%)                         | 0,001 |
| <i>Posttrasplante</i>            |                                     |                                     |       |
| Seguimiento (meses)              | 58,3 ± 29                           | 63,2 ± 34                           |       |
| PCR positivo*                    | 80/81 (99%)                         | 95/101 (86%)                        | 0,002 |
| Enfermedad hepática crónica**    | 12%                                 | 10%                                 | NS    |
| Enfermedad hepática severa***    | 5,5%                                | 5,1%                                | NS    |
| Supervivencia injerto (10 años)  | 56%                                 | 70%                                 | NS    |
| Supervivencia paciente (10 años) | 81%                                 | 79%                                 | NS    |

\*PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

\*\*ALT por encima de 2,5 veces el límite superior de la normalidad durante más de seis meses.

\*\*\*Signos de insuficiencia hepatocelular y/o hipertensión portal.

ríodo posterior a 1993, en el que se restringía el uso de donantes VHC positivos a receptores VHC positivos que tuvieran a su vez el RNA viral positivo antes del trasplante. En este sentido, en un grupo de 61 pacientes VHC RNA positivos que recibieron un injerto de un donante con serología positiva para el VHC, la incidencia de enfermedad hepática crónica fue del 5,8%, la supervivencia del injerto a cinco años del 82% y la supervivencia del paciente a cinco años del 89%. Estos resultados no son significativamente diferentes de los obtenidos en un grupo de 97 pacientes VHC positivos que se trasplantaron en el mismo período de tiempo de un donante VHC negativo<sup>18</sup>.

Existen otras experiencias con el uso de órganos de donantes VHC positivos para trasplante que apoyan la idea derivada de las observaciones anteriores de que la utilización de estos órganos parece justificada y segura. Ali y cols.<sup>19</sup> analizaron la evolución de 44 pacientes trasplantados renales VHC positivos, de los cuales 28 habían recibido el injerto de un donante VHC positivo y 16 de un donante negativo. No se encontraron diferencias en la tasa de rechazo agudo, muerte y pérdida del injerto a corto plazo entre ambos grupos de pacientes. Testa y cols.<sup>20</sup> compararon a su vez la evolución a largo plazo de un grupo de 22 pacientes VHC positivos que recibieron un injerto hepático de un donante VHC positivo, con la evolución de un grupo de 115 trasplantados hepáticos VHC positivos de un donante con serología negativa para

el VHC. La tasa de recurrencia de la infección por el VHC documentada por biopsia hepática fue del 54,5% y del 41,7% respectivamente en ambos grupos, sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa. Tampoco fue diferente la supervivencia del paciente (83,9% vs 79,1%) y del injerto (71,9% vs 76,2%) a cuatro años, entre ambos grupos de estudio.

Por lo tanto, la utilización de riñones VHC positivos para trasplante en receptores VHC positivos parece segura. Esta política podría adquirir aún mayor seguridad si se limitara el uso de estos injertos a receptores con el RNA viral positivo antes del trasplante. Pero existe todavía un paso más hacia la optimización de esta estrategia de uso de riñones VHC positivos. Se han descrito hasta seis genotipos diferentes del VHC, de entre los cuales el genotipo 1b es el más frecuente en el área mediterránea<sup>21</sup>. Widdell y cols.<sup>22</sup> describieron la posibilidad de superinfección con otra cepa viral. Por lo tanto, conseguir emparejar donante y receptor en función del genotipo viral implicado podría ser importante para evitar la superinfección cuando se utilizan riñones de donantes VHC positivos. Existen algunas experiencias, como la presentada por Morales y cols.<sup>23</sup> que así lo avalan (fig. 1).

Pereira y Levey<sup>24</sup> analizaron el impacto de las diversas estrategias de utilización de donantes VHC positivos en EE.UU. Si se restringía el uso de riñones VHC positivos a receptores con anticuerpos frente al VHC, la pérdida de órganos sería del 0%, la

tasa de transmisión del 2,4% y la de neo infección del 0,5%. Si los riñones VHC positivos se limitaban a receptores VHC con RNA viral positivo, los porcentajes serían del 0%, 2,4% y 0% respectivamente, concluyéndose por tanto que esta última sería la mejor alternativa.

En conclusión, el uso de riñones de donantes VHC positivos para trasplante en receptores VHC positivos parece una política segura y probablemente constituya la mejor manera de utilizar estos órganos evitando su pérdida. De hecho, hasta 3.800 riñones en EEUU y 300 riñones en España podrían haberse «salvado» para trasplante en un período de 10 años si se hubiera aplicado esta estrategia. El paso siguiente hacia la optimización de esta política podría consistir en restringir la utilización de estos órganos a receptores con el RNA viral positivo antes del trasplante y en emparejar donante y receptor en cuanto al genotipo viral implicado, y, de hecho, las recientes «European Best Practical Guidelines for Renal transplantation» así lo consideran<sup>25</sup>. En todo caso, y con vistas a reducir el riesgo de infección por el VHC y sus consecuencias clínicas, es imprescindible adoptar una serie de medidas antes, durante y después del trasplante<sup>26</sup> (tabla III).

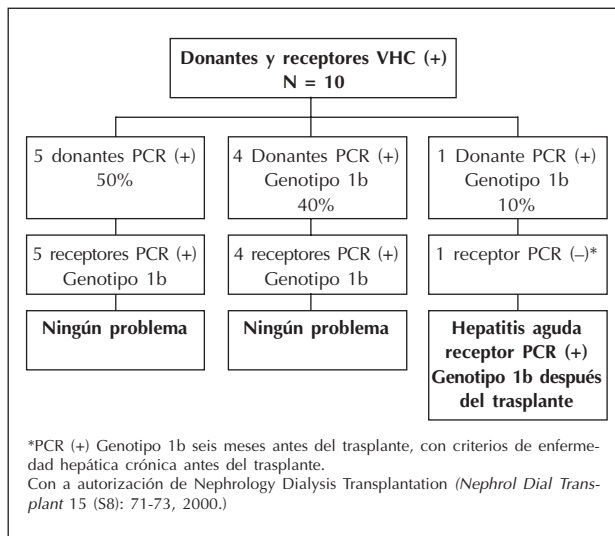


Fig. 1.—Ejemplo de utilización de donantes VHC positivos emparejando donante y receptor según el genotipo viral.

Tabla III. Recomendaciones para prevenir y/o minimizar el impacto de la infección por el VHC en pacientes trasplantados renales

1. *Medidas en los pacientes en diálisis:*
  - Evitar transfusiones.
  - Aislamiento de los pacientes VHC positivos.
  - Tratamiento con interferón alfa si indicado (hepatitis crónica en biopsia hepática, VHC RNA detectable en suero).
2. *Medidas durante el trasplante renal:*
  - Evitar transfusiones.
  - No trasplantar riñones de donantes VHC positivos en receptores VHC negativos.
  - Posibilidad de utilizar riñones de donantes VHC positivos en receptores VHC positivos con RNA viral positivo y emparejar donante y receptor según el genotipo viral implicado.
3. *Medidas después del trasplante:*
  - Evitar transfusiones.
  - Evitar protocolos de inmunosupresión agresivos (no utilizar rutinariamente ATG/ALG/OKT3 en la inducción).
  - Seguimiento estrecho de los pacientes después del trasplante (estar alerta respecto a la aparición de proteinuria, infecciones graves, tumores).
  - Valorar en cada caso tratamiento con ribavirina o ribavirin y bajas dosis de interferón alfa.
  - Evitar el consumo de alcohol y el uso de drogas potencialmente hepatotóxicas.

Modificado del Journal American Society of Nephrology. (*J Am Soc Nephrol* 11: 1343-1353, 2000.)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rubin HH: Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993; 44: 221-236.
2. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS: Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 325: 454-460, 1991.
3. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, Sayre KR, Johnson PJ, Wilber JC, Quan S and Levey AS: Prevalence of HCV RNA in hepatitis C antibody positive cadaver organ donors and their recipients. *N Engl J Med* 327: 910-915, 1992.
4. Aeder MI, Shield CF, Tegtmeier GE, Bayer W, Luger AM, Nelson PW, Pierce GE, Polito A, Wilber JC, Johnson PJ, Ross G, Bryan CF: The incidence and clinical impact of hepatitis C virus (HCV) positive donors in cadaveric transplantation. *Transplant Proc* 25: 1469-1471, 1993.
5. Pereira BJG: Hepatitis C in organ transplantation: its significance and influence on transplantation policies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2912-922, 1993.
6. Roth D, Fernández JA, Babischkin BS, De Mattos A, Buck BE, Quan S, Olson L, Burke GW, Nery JR, Esquenazy V, Schiff ER, Miller J: Detection of hepatitis C virus infection among cadaver organ donors: evidence for low transmission of disease. *Ann Intern Med* 117: 470-475, 1992.
7. Roth D: Hepatitis C virus: the nephrologist's view. *Am J kidneys Dis* 25: 3-16, 1995.
8. Vincenti F, Lake J, Wright T, Kuo G, Weber P, Stempel C: Non transmission of hepatitis C from cadaver kidney donors to transplant recipients. *Transplantation* 55: 674-675, 1993.
9. Tesi RJ, Waller K, Morgan CJ, Delaney S, Elkhammas EA, Henry ML, Ferguson RM: Transmission of hepatitis C by kidney transplantation: the risks. *Transplantation* 57: 826-831, 1994.
10. Méndez R, Aswad S, Bogaard T, Khetan V, Asai P, Martínez A, Flores N, Méndez RG. Donor hepatitis C antibody virus testing in renal transplantat. *Transplant Proc* 25: 1487-1490, 1993.
11. Pirsch JD, Belzer FO: Transmission of HCV by organ transplantation [Letter]. *N Engl J Med* 326: 412, 1992.
12. Mizrahi S, Hussey JL, Hayes DH, Boudreaux JP: Organ transplantation and hepatitis C virus infection [Letter]. *Lancet* 337: 1100, 1991.
13. Lauer GM, Walker BD: Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 345: 41-52, 2001.
14. Morales JM, Andrés A, Campistol JM: Hepatitis C virus and organ transplantation [Letter]. *N Engl J Med* 328: 511-512, 1993.
15. Matesanz R: National Transplant Coordinator, Spain. Organización de Trasplantes. Memoria 1993 (communication to all transplant centers in Spain).
16. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, Andrés A, Colina F, Fuertes Ano G, 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 pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 47: 236-240, 1995.
17. Castellano G: The natural history of hepatitis C virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 15 (S8): 19-23, 2000.
18. Domínguez-Gil B, Muñoz MA, Campistol JM, Andrés A, Bruguera M, Fuertes A, Castellano G, Rodicio JL, Pereira BJG, Morales JM: Ten years' experience in transplantation of kidneys from HCV positive donors into HCV positive recipients. A safe strategy to use these organs [Abstract]. *Transplantation* 69: S404, 2000.
19. Ali MK, Light JA, Barhyte DY, Sasaki TM, Currier CB, Grandas O, Fowlkes D: Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV+ recipients in renal transplantation. *Transplantation* 66: 1694-1697, 1998.
20. Testa G, Goldstein RM, Netto G, Abbasoglu O, Brooks BK, Levy MF, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB: Long-term outcome of patients transplanted with livers from hepatitis-C positive donors. *Transplantation* 65: 925-929, 1998.
21. Rodds J, Sánchez Tapias JM: Hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 15 (S8): 211, 2000.
22. 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.
23. Morales JM, Campistol JM, Andrés A, Domínguez-Gil B, Esforzado N, Muñoz MA, Bruguera M, Oppenheimer F, Rodicio JL: Policies concerning the use of kidneys from donors infected with hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 15 (S8): 71-73, 2000.
24. Pereira BJG, Levey A. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. Perspectives in Clinical Nephrology. *Kidney Int* 51: 981-999, 1997.
25. The EBPG Expert Group on Renal Transplantation: European Best Practical Guidelines for Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 15(S7): 7-9, 2000.
26. Morales JM, Campistol JM: Transplantation in the patient with Hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 11: 1343-1353, 2000.