



## IV. ACTUALIZACIÓN EN TRASPLANTE HEPÁTICO Y RENAL

# Trasplante renal en pacientes virus de la hepatitis C positivos

J. M. Campistol, N. Esforzado, J. M. Morales, J. M. Barrera

Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic. IDIBAPS (Institut d'Investigació Biomedique Agustí Pi i Sunyer). Universidad de Barcelona. Barcelona.

### INTRODUCCIÓN

La relevancia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en el trasplante renal estriba principalmente en tres aspectos: 1) La elevada prevalencia de la infección por VHC en la población trasplantada renal de nuestro medio; 2) La infección por el VHC tiene un impacto negativo en la supervivencia del paciente e injerto post-trasplante renal, y 3) La hepatopatía crónica representa la cuarta causa de mortalidad en el trasplantado renal, siendo la infección por el VHC la causa principal de hepatopatía en el trasplantado renal<sup>1</sup>. Por todos estos motivos, la infección por el VHC tiene una enorme trascendencia en el paciente con trasplante renal, y su conocimiento, prevención y tratamiento resultan esenciales para optimizar los resultados del trasplante renal, y poder disminuir la morbi-mortalidad asociada al trasplante renal.

### PREVALENCIA DE INFECCIÓN VHC

La prevalencia de infección por el VHC en el trasplante renal en nuestro país ha disminuido de manera progresiva en los últimos años. En un estudio retrospectivo sobre nefropatía crónica desarrollado en nuestro país con la colaboración de la SEN y de Wyeth-Ayerst, y en el cual se revisan los pacientes trasplantados renales en los años 1990, 1994 y 1998, se observa el descenso progresivo en la prevalencia de infección por el VHC (fig. 1), siendo la cifra actual en trasplantados renales recientes del 10%. Cuando se comparan estas cifras con los pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, se observa en

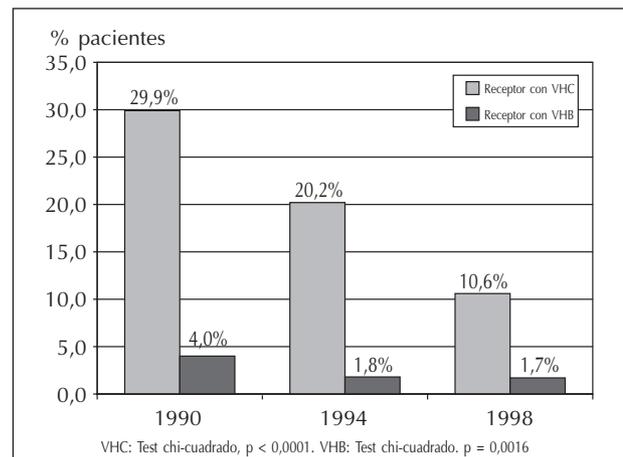


Fig. 1.—Evolución de la prevalencia de infección por el VHC en la población trasplantada renal en nuestro país. Datos del Estudio Español de NCT (Gentileza Dr. D. Serón).

los pacientes en hemodiálisis las cifras más elevadas de infección por el VHC (20%), mientras que los pacientes en diálisis peritoneal presentan porcentajes inferiores al 5%. A pesar del importante descenso observado en la incidencia de infección por el VHC, el porcentaje sigue siendo considerable con importante morbi-mortalidad.

### MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR VHC

La transmisión de la infección por el VHC es por vía parenteral<sup>2</sup>. En el paciente renal (diálisis y trasplante) la vía principal de adquisición de la infección fue a través de las transfusiones sanguíneas en la época pre-serológica del VHC (previamente al 1990). Además en aquella época las transfusiones sanguíneas eran muy frecuentes por la no-existencia

**Correspondencia:** Dr. Josep M. Campistol  
Unidad de Trasplante Renal  
Hospital Clínic  
Villarroel, 170  
08036 Barcelona

de eritropoyetina y la práctica habitual de transfusiones sanguíneas pre-trasplante renal para conseguir la tolerancia del injerto renal. Existe una correlación significativa positiva entre el número de transfusiones sanguíneas y la prevalencia de infección por el VHC, y también se observa una estrecha correlación entre los años de diálisis y la prevalencia de infección por el VHC. De tal modo que en pacientes con más de 20 años de diálisis la prevalencia de infección por el VHC puede llegar a ser superior al 80%. Otros dos factores relacionados con la transmisión de la infección por el VHC en el enfermo renal son el contagio nosocomial, especialmente a través de la hemodiálisis, y la posibilidad de transmisión a través del injerto renal<sup>3</sup>. Pereira y cols. demostraron la transmisión de la infección por el VHC a través del órgano trasplantado (riñón, corazón, hígado), con una incidencia superior al 50% y en general con formas agresivas de infección por el VHC<sup>4</sup>. En el estudio Español sobre nefropatía crónica se observa un descenso progresivo en los últimos años en la incidencia de infección por el VHC en los donantes de órganos, siendo la cifra actual del 0,7%, cuando en el año 1994 era superior al 2,5%.

### MORBI-MORTALIDAD DEL VHC EN EL TRASPLANTADO RENAL

La infección por el VHC en el trasplantado renal se asocia con un incremento significativo de la morbi-mortalidad post-trasplante. El VHC influye de manera significativa sobre la supervivencia del paciente, del injerto y también sobre la calidad de vida del paciente trasplantado renal. Legendre y cols., en un análisis retrospectivo con un amplio número de pacientes demuestran el impacto negativo de la infección por el VHC en la supervivencia del paciente, con diferencias estadísticamente significativas<sup>5</sup>. El estudio Español sobre nefropatía crónica analiza el papel de la infección por el VHC sobre la supervivencia del injerto renal, demostrando una peor supervivencia en los pacientes VHC positivos respecto a los negativos, con diferencias estadísticamente significativas (fig. 2). Respecto a la evolución de la hepatopatía post-trasplante se observa en general un empeoramiento de la misma, con incremento en la cifra de transaminasas y de la carga viral. Hemos analizado el perfil de transaminasas antes y después del trasplante renal en nuestra población de pacientes VHC, observando un empeoramiento significativo del mismo después del trasplante renal, de tal modo que antes del trasplante un 60% de los pacientes en diálisis tenían unas transaminasas normales, mientras que este porcentaje es solo del 15%

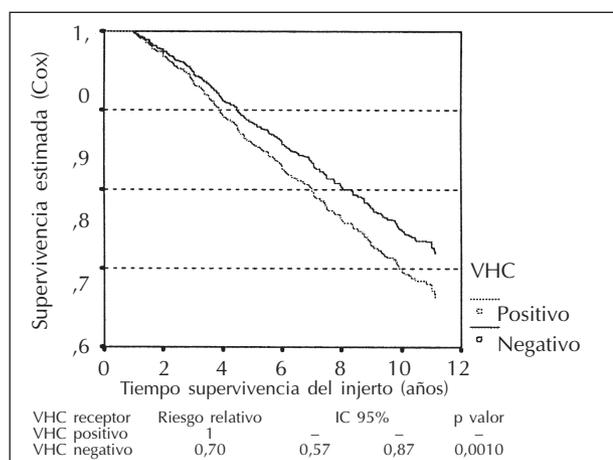


Fig. 2.—Influencia de la infección por el VHC en la supervivencia el injerto renal. Impacto negativo de la infección por el VHC. Datos del Estudio Español de NCT (Gentileza Dr. D. Serón).

post-trasplante renal. En el curso post-trasplante, la mayoría de pacientes VHC positivos presentan un perfil de elevación persistente y/o intermitente de las transaminasas.

Otro de los aspectos importantes en la evolución post-trasplante de los pacientes VHC positivos es el desarrollo de glomerulonefritis. Se ha relacionado la infección por el VHC con diversos tipos de glomerulonefritis tanto en la población general como en la trasplantada renal, especialmente con la glomerulonefritis membranosa, membrano-proliferativa y más recientemente con la glomerulopatía del trasplante<sup>6</sup>. En un estudio realizado en nuestra Unidad sobre todas las variedades de glomerulonefritis diagnosticadas en trasplantados renales, se observa que el 61% de los pacientes presentan una infección por el VHC cuando este porcentaje es solo del 19% en nuestra población de trasplantados renales. En concreto el 80% de los pacientes diagnosticados de glomerulonefritis membrano-proliferativa tenían una infección por el VHC, el 82% de los pacientes con glomerulonefritis membranosa y el 60% de los pacientes con glomerulopatía del trasplante. Esta elevada incidencia de glomerulonefritis asociada a la infección por el VHC podría justificar el impacto negativo de la infección sobre la supervivencia del injerto.

### PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR EL VHC EN EL TRASPLANTE RENAL

El VHC tiene unas características patogenéticas peculiares que le confiere una gran tendencia a la

cronificación, como es su capacidad de mutación o quasiespecies. Esta capacidad de mutación le permite escaparse de los mecanismos de defensa, especialmente anticuerpos, desarrollar la lesión hepática e inducir una respuesta humoral intensa, tanto específica como inespecífica. Se ha relacionado el número de quasiespecies con el tratamiento inmunosupresor y también con la severidad de la lesión hepática<sup>7</sup>. En un estudio reciente Pessoa y cols. demuestran en trasplantados hepáticos la correlación entre la evolución de la lesión hepática post-trasplante y el número de mutaciones del VHC, observando un número muy reducido en pacientes con cirrosis estable, mientras que en pacientes con lesión severa post-trasplante hepático el número de quasiespecies era mucho más elevado<sup>8</sup>.

La lesión hepática por el VHC tiene un origen mixto, en parte es debida a la lesión citopática y en parte a la lesión inmunológica. Dependiendo del estado inmunológico del paciente, la lesión será más citopática o más inmunológica. Es probable que el tratamiento inmunosupresor administrado después del trasplante renal o hepático modifique este perfil lesional, y ello justificaría un tipo de lesión casi exclusiva de los pacientes trasplantados, renales y hepáticos, como es la hepatitis fibrosante colestásica, directamente relacionada con una carga viral muy elevada y de origen exclusivamente citopático<sup>9</sup>. En general se observa un incremento significativo de la carga viral después del trasplante renal y hepático, directamente relacionado con la intensidad del tratamiento inmunosupresor.

La capacidad de mutación del VHC induciría una respuesta humoral intensa, con el desarrollo de anticuerpos específicos e inespecíficos, que podrían participar en el desarrollo de las diversas formas de glomerulonefritis asociadas a la infección por el VHC.

#### **MANEJO DEL PACIENTE VHC EN LISTA DE ESPERA**

El trasplante renal condiciona en general un agravamiento de la hepatopatía crónica por VHC, probablemente relacionado con un incremento de la replicación viral favorecida por el tratamiento inmunosupresor. Además, el tratamiento con Interferon está contraindicado en el trasplantado renal, por el riesgo de inducir rechazo agudo y/o el desarrollo de nefropatía intersticial aguda relacionada con el tratamiento con Interferon. Por estos motivos resulta esencial efectuar una correcta valoración de la hepatopatía por VHC previamente al trasplante

renal, y considerar las opciones terapéuticas dependiendo de la severidad de la lesión hepática.

Respecto a la valoración de la hepatopatía deberemos conocer el grado de función hepática, a través de la determinación de transaminasas (AST/ALT), parámetros hematológicos, pruebas de coagulación, parámetros inmunológicos asociados a la infección por el VHC (inmunocomplejos circulantes, inmunoglobulinas, factor reumatoide, crioglobulinas), ecografía abdominal y fibrogastropatía (varices esofágicas). También se deben practicar pruebas virológicas para confirmar la infección por el VHC y el grado de actividad replicativa viral (PCR cuantitativa), además de definir el tipo de VHC (genotipos). La biopsia hepática representa la prueba más específica para conocer el grado de hepatopatía y creemos que resulta esencial su práctica para una correcta valoración de la hepatopatía pre-trasplante. En función del resultado de la biopsia hepática se decidirá la necesidad de tratamiento antiviral y/o considerar el trasplante doble hepato-renal. En la figura 3 se especifica el protocolo de valoración y tratamiento de la hepatopatía VHC pre-trasplante en nuestra Unidad.

Respecto al tratamiento con Interferon en pacientes PCR positivos y con lesión de hepatitis crónica en la biopsia hepática, parece existir consenso de la necesidad de tratamiento con Interferon en estos pacientes. Los resultados con Interferon en pacientes en diálisis publicados en la literatura son superiores a la población general, con tasas de respuesta mantenida del 40% en la mayoría de las series<sup>10</sup>. Esta mejor respuesta al Interferon en la población en diálisis podría ser debido a un perfil farmacocinético más favorable del Interferon, con AUCs muy superiores en los enfermos en diálisis respecto a la población general. De hecho parecería como si los pacientes estuvieran recibiendo Peg-Interferon. La experiencia con Peg-Interferon es todavía escasa, pero en general el fármaco se asocia a mayor incidencia de efectos secundarios y presenta problemas de tolerancia superiores al Interferon convencional. El tratamiento con ribavirina se reserva para los pacientes que presentan una falta de respuesta al Interferon y para los pacientes con recidiva de la infección después del tratamiento con Interferon. En general, la tolerancia a la ribavirina en el paciente en diálisis es problemática por el desarrollo frecuente de anemia hemolítica.

La alternativa al tratamiento antiviral se puede plantear con el trasplante doble hepato-renal. En pacientes con hepatopatía severa (cirrosis hepática), el trasplante doble supone una buena alternativa, con tasas bajas de rechazo y correcta evolución de la hepatopatía después del trasplante.

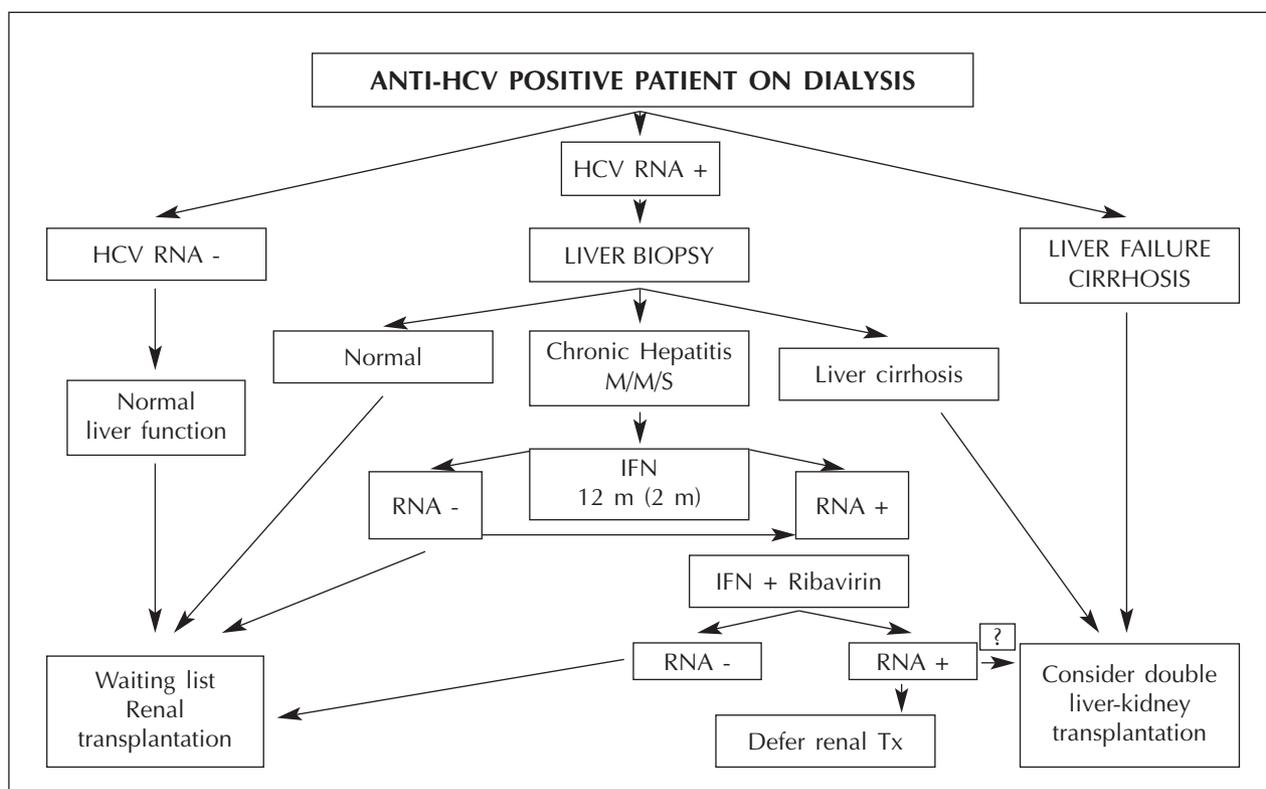


Fig. 3.—Protocolo de estudio y tratamiento de la infección por el VHC en nuestra Unidad. (Modificado de.)

### MANEJO DEL PACIENTE VHC POSITIVO DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL

El manejo del paciente VHC positivo después del trasplante renal resulta complejo, por las pocas opciones terapéuticas de que se disponen y la necesidad del tratamiento inmunosupresor. En general se recomienda un seguimiento estricto de la infección por VHC a través de la determinación periódica de las transaminasas y de la actividad replicativa viral (PCR cuantitativa), parámetros que nos servirán para conocer la severidad de la hepatopatía y el grado de replicación del VHC. Respecto al tratamiento inmunosupresor, todos los fármacos inmunosupresores se han asociado a un aumento significativo de la replicación viral, aunque existe consenso de que el tratamiento con esteroides tiene un especial efecto perjudicial sobre la evolución de la hepatopatía. En general se intenta que el tratamiento inmunosupresor sea lo más moderado posible, evitar y/o suprimir los corticosteroides, evitar también o administrar a dosis bajas el mofetil-micofenolato y evitar en lo posible la administración de anti-

cuerpos mono o policlonales (OKT-3 o ATG) que favorecen de manera muy notable la replicación viral. Respecto a los calcineurínicos parece ser que ambos (ciclosporina/tacrolimus) tienen un efecto muy parecido sobre la evolución de la hepatopatía. Actualmente disponemos de un nuevo fármaco inmunosupresor, Sirolimus, con un mecanismo de acción distinto de los inhibidores de la calcineurina, no nefrotóxico, y que tiene un potente efecto antifibrótico que podría resultar esencial en la prevención de la hepatopatía crónica por VHC.

Existe poca experiencia sobre la utilización de ribavirina en monoterapia en el post-trasplante renal, pero la mayoría de las series coinciden en una eficacia muy limitada de la ribavirina en monoterapia, con importantes problemas de tolerancia por la inducción de anemia hemolítica. Respecto a la utilización de Interferon en el post-trasplante renal, se considera en general contraindicada su utilización por la elevada incidencia de rechazo agudo y el posible desarrollo de cuadros de nefropatía intersticial aguda asociados a la administración del Interferon.

## UTILIZACIÓN DE DONANTES VHC POSITIVOS

La utilización de donantes VHC positivos para receptores VHC positivos se vienen realizando de manera rutinaria en dos centros de nuestro país, Hospital 12 de Octubre de Madrid y Hospital Clínic de Barcelona. Desde 1990 en que se empezaron a desarrollar las determinaciones serológicas de la infección por el VHC ambas hospitales utilizan injertos renales procedentes de donantes VHC para receptores VHC positivos con resultados satisfactorios<sup>11</sup>. Actualmente se exige que el receptor sea ELISA y PCR positivo para confirmar la presencia de una infección activa frente al VHC. En la primera serie de trasplantes con donantes VHC positivos se observaron algunos casos de pacientes ELISA positivos-PCR negativos pre-trasplante que se reactivaron en el post-trasplante renal, por lo cual actualmente se exige la positividad en las dos determinaciones virológicas. Los resultados observados en ambos hospitales son comparables a los observados en pacientes VHC positivos que reciben un injerto renal de un donante negativo. Las curvas de supervivencia del paciente y del injerto son superponibles, y la evolución de la hepatopatía similar entre ambos grupos de receptores (fig. 4). Por estos resultados consideramos que la utilización de injertos renales procedentes de donantes VHC positivos en receptores VHC positivos es posible, sin incrementar la morbi-mortalidad asociada a la infección por el VHC. La única recomendación es exigir que el receptor sea PCR positivo e intentar moderar la inmunosupresión en el post-trasplante renal, evitando

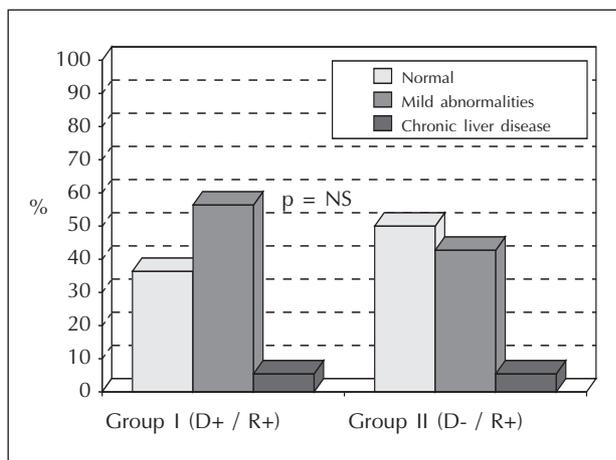


Fig. 4.—Evolución de la hepatopatía post-trasplante renal comparando los pacientes que reciben un injerto renal de un donante VHC positivo o negativo. No se observaron diferencias en función de la presencia de infección por VHC en el donante.

especialmente las globulinas anti-linfocitarias y el OKT-3.

## CONCLUSIONES

Como conclusiones fundamentales de la infección por el VHC en el paciente trasplantado renal podemos decir: 1) La infección por el VHC supone un importante problema médico-sanitario en el paciente renal, especialmente en el trasplantado renal; 2) En el trasplante renal, la infección crónica por el VHC tiene un impacto negativo en la supervivencia del paciente y del injerto renal; 3) El tratamiento con Interferon en la época de diálisis resulta necesario para intentar negativizar la infección por el VHC previamente al trasplante renal; 4) El grado de hepatopatía previo al trasplante y la inmunosupresión administrada son los dos principales factores pronósticos en la evolución de la infección por el VHC en el trasplante renal, y 5) La utilización de injertos renales procedentes de donantes VHC positivos parece segura en receptores ELISA y PCR positivos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Morales JM, Campistol JM: Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 11: 1343-53, 2000.
- Alberti A, Chemello L, Benvegno L: Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 31 (Supl. 1): 17-24, 1999.
- Sanchez-Tapias JM: Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 31 (Supl. 1): 107-112, 1999.
- Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS: Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 325: 454-60, 1991.
- Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, Mamzer-Bruneel MF, Chaix ML, Landais P, Kreis H, Pol S: Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 15; 65 (5): 667-70, 1998.
- 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: 511-5, 1997.
- De Francesco R: Molecular virology of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 31 (Supl. 1): 47-53, 1999.
- Pessoa MG, Bzowej N, Berenguer M, Phung Y, Kim M, Ferrrell L, Hassoba H, Wright TL: Evolution of hepatitis C virus quasispecies in patients with severe cholestatic hepatitis after liver transplantation. *Hepatology* 30: 1513-1520, 1999.
- Doughty AL, Spencer JD, Cossart YE, McCaughan GW: Cholestatic hepatitis after liver transplantation is associated with persistently high serum hepatitis C virus RNA levels. *Liver Transpl Surg* 4: 15-21, 1998.
- Campistol JM, Esforzado N, Martínez J, Roselló L, Veciana L, Modol J, Casellas J, Pons M, De las Cuevas X, Piera J, Oliva JA, Costa J, Barrera JM, Bruguera M: Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2704-9, 1999.
- Morales JM, Campistol JM, Bruguera M, Andrés A, Oppenheimer F, Rodicio JL: HCV and organ transplantation. *Lancet* 345: 1174-5, 1995.