

Trasplante renal en portadores de AgHBs

J. B. Pinto, M. Bruguera, M. J. Ricart, F. Oppenheimer, J. M. Sánchez Tapias y J. Andreu

Unidad de Trasplante Renal y Unidad de Hepatología. Hospital Clínic i Provincial. Universidad de Barcelona.

RESUMEN

Con el propósito de determinar la frecuencia y características de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes trasplantados renales e investigar la influencia del estado de portador crónico de AgHBs antes del trasplante en la supervivencia de los pacientes y del injerto, se han examinado retrospectivamente las historias de 316 pacientes consecutivos con trasplante renal efectuado entre 1984 y 1987.

Veintiún pacientes (6,8 %) eran AgHBs positivo cuando recibieron el trasplante renal. En todos persistió la antigenemia después del trasplante. En el 70 % de los portadores sin lesión hepática aparecieron signos de daño hepático entre dos y treinta y ocho meses después del trasplante y en tres cuartas partes de ellos los signos de lesión hepática persistieron durante todo el seguimiento. En el 30 % restante desaparecieron las evidencias clínicas y bioquímicas de daño hepático y se recuperó el estado de portador aparentemente sano de AgHBs.

La mortalidad de los pacientes AgHBs positivo antes del trasplante fue nula, y la de los que eran AgHBs negativo, del 6,5 %. La supervivencia a los cinco años fue del 100 % en el primer grupo y del 91,3 % en el segundo. La pérdida del injerto ocurrió en el 11,1 % de los que eran AgHBs positivo y en el 19,2 % en los que eran AgHBs negativo.

No se demuestra en este estudio que la positividad del AgHBs comporte un aumento de la mortalidad a corto plazo de los pacientes trasplantados renales, pero sí que comporta una mayor supervivencia del injerto.

RENAL TRANSPLANTATION IN HBsAg CARRIERS

SUMMARY

The prevalence and features of hepatitis B virus infection in kidney transplant recipients, as well as the influence of the chronic carriage of HBsAg in the survival of patients and grafts, were retrospectively assessed in 316 consecutive patients who had been transplanted between 1984 and 1987.

Twenty-one patients (6.8 %) were HBsAg positive before transplantation. Antigenemia persisted in all. Biochemical data of hepatic injury developed in 70 % of healthy carriers between 2 and 38 months of transplantation, and persisted during follow-up in three quarters of them. In the remaining 30 % these changes were transient.

Recibido: 28-X-1989.

En versión definitiva: 22-II-1990.

Aceptado: 22-III-1990.

Correspondencia: Dr. M. Bruguera.

Unidad de Hepatología.

Hospital Clínic i Provincial.

Villarroel, 170.

08036 Barcelona.

Nota: J. B. Pinto es un becario del CNPq (Brasil).

There was no mortality in HBsAg positive patients before transplantation, while it was 6.5 % in those who were HBsAg negative. Five years survival was 100 % in the former since 91.3 % in the latter. There was a graft loss in 11.1 % of HBsAg positive patients and 19.2 % of HBsAg negative.

According to these results, the HBsAg carrier state does not favour a short-term mortality risk, but an increased graft survival.

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es una complicación frecuente de los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis¹⁻⁴. La aplicación de medidas de prevención, especialmente el aislamiento de los pacientes infectados y el screening de la sangre a transfundir con métodos sensibles, ha determinado en los últimos años una notable reducción del número de pacientes portadores crónicos de HBsAg⁵⁻⁷, aunque su número es todavía relativamente elevado en muchas unidades de diálisis. La mayoría de pacientes con insuficiencia renal que se infectan por el VHB se convierten en portadores crónicos de AgHBs debido a las alteraciones de la inmunidad asociadas a la insuficiencia renal que les impide la depuración del virus⁸, aunque por lo general la infección es bien tolerada y raramente se asocia a manifestaciones de insuficiencia hepática⁹.

Desde hace varios años se ha suscitado la controversia de si debe o no efectuarse un trasplante renal a los pacientes en hemodiálisis portadores de AgHBs. Si bien la mayoría de estudios no muestran diferencias en la supervivencia de los pacientes trasplantados con y sin AgHBs¹⁰⁻¹⁵, otros estudios muestran una mortalidad excesiva de los portadores de AgHBs, ya sea debido a insuficiencia hepática^{16, 17} o a una elevada incidencia de complicaciones sépticas¹⁸.

Los objetivos del presente estudio fueron: 1) determinar la frecuencia de infección por el VHB en los pacientes sometidos a trasplante renal; 2) investigar la influencia del estado de portador de AgHBs antes del trasplante renal en la supervivencia de los pacientes y del injerto, y 3) describir las características clínicas de la infección por el VHB en los pacientes trasplantados.

Pacientes y método

Se han examinado retrospectivamente (1989) las historias de los pacientes sometidos a trasplante renal en el Hospital Clinic i Provincial de Barcelona entre 1984 y 1987. Se efectuaron 314 trasplantes en 306 receptores, 305 de riñón solo y nueve de riñón y páncreas. Ocho pacientes tuvieron que ser retransplantados durante el período del estudio. La mayoría de pacientes (84 %) recibieron un riñón de cadáver. El tratamiento inmunosupresor fue variable: prednisona + azatioprina, prednisona + ciclosporina, prednisona + azatioprina + ciclosporina.

En todos los pacientes se había efectuado determinación de AgHBs por radioinmunoanálisis y de las pruebas hepáticas antes del trasplante. Después del trasplante se repitieron periódicamente las pruebas hepáticas cada semana durante el primer mes, aumentándose en una semana el intervalo cada mes después del trasplante hasta el sexto mes y luego espaciándose los intervalos entre los sucesivos controles.

Se definió como evidencia de afectación hepática la constatación de una elevación de las transaminasas séricas dos veces por encima de los valores normales en por lo menos dos controles sucesivos. En los pacientes con AgHBs no se efectuaron determinaciones del sistema HBeAg/anti-HBe ni del DNA del VHB. Se consideraron portadores de AgHBs presuntamente sin lesión hepática los que presentaban normalidad mantenida de las transaminasas, mientras que los que presentaron elevaciones persistentes de estas enzimas se consideraron afectados de hepatopatía crónica por el VHB.

Se comparó la supervivencia de los pacientes que eran AgHBs positivo y negativo antes del trasplante que vivieron más de seis meses, así como la supervivencia del injerto renal en ambas categorías de pacientes. Las curvas de supervivencia actuarial se calcularon según el método de Peto y cols.¹⁹.

Resultados

Incidencia de infección por VHB

Veintiún pacientes, 16 varones y cinco mujeres, eran AgHBs positivo cuando recibieron el trasplante renal, lo cual representa el 6,8 % de todos los trasplantados. Antes del trasplante las pruebas hepáticas fueron repetidamente normales en 17, que fueron considerados portadores sin lesión hepática. Otros dos presentaban elevación de las transaminasas y en dos no se disponía de información sobre el estado del hígado.

Historia natural de la infección por VHB en los trasplantados renales

En ningún paciente se apreció la negativización del AgHBs. En 12 de los 17 portadores de AgHBs sin lesión hepática aparecieron signos de disfunción hepática en forma de elevación de las transaminasas

Tabla I. Evolución de los portadores de AgHBs después del trasplante renal *

	N.º	Pérdida del injerto
Pacientes con transaminasas normales antes del trasplante (n = 17)		
Desarrollo de hepatopatía crónica	8 (47 %)	1
Reactivación transitoria	4 (23,5 %)	0
No reactivación	3 (17,5 %)	0
Exitus por causa extrahepática	2 (12 %)	—
Negativización de AgHBs	0	—
Pacientes con transaminasas altas antes del trasplante (n = 2)		
Persistencia de enfermedad hepática	2 (100 %)	0

* Dos pacientes no están incluidos porque no disponen de seguimiento.

entre dos y treinta y ocho meses después del trasplante (tabla I). En tres de ellos la reactivación de la enfermedad hepática se manifestó como una hepatitis aguda, con un ascenso de las transaminasas que superó 10 veces los valores de la normalidad, y dos presentaron ictericia transitoria. En los otros nueve la reaparación de signos de daño hepático fue asintomática y las transaminasas se elevaron a niveles moderados. Las transaminasas se normalizaron y persistieron normales durante el seguimiento ulterior en dos de los tres pacientes que presentaron una reactivación en forma de hepatitis aguda y en dos de los nueve que la presentaron en forma de disfunción hepática moderada, mientras que se mantuvieron elevadas en los otros ocho pacientes.

Tres pacientes no presentaron ninguna alteración de las pruebas después del trasplante y otros dos fallecieron por causas extrahepáticas, uno por infarto de miocardio al día siguiente del trasplante y el otro por infección diseminada por CMV a las seis semanas.

En los dos pacientes AgHBs positivo que muestra-

ban signos de disfunción hepática antes del trasplante, las transaminasas persistieron moderadamente elevadas. Uno de ellos presentó un episodio transitorio de ictericia asociado a una elevación importante de las transaminasas a los diez meses del trasplante.

Uno de los dos pacientes de los que no disponíamos de información sobre el estado del hígado antes del trasplante presentó un fallo inmediato del injerto y el otro abandonó tempranamente el seguimiento.

Influencia del estado de portador de AgHBs antes del trasplante en la supervivencia de pacientes e injertos

No ha habido mortalidad entre los 18 pacientes AgHBs positivo antes del trasplante, que sobrevivieron más de seis meses, mientras que la de los 245 pacientes AgHBs negativo fue del 6,12 % (n.s.). La supervivencia de los pacientes AgHBs positivo, tanto a los dos como a los cinco años, fue del 100 %, mientras que en los pacientes AgHBs negativo fue del 97,4 % a los dos años y 91,3 % a los cinco (fig. 1).

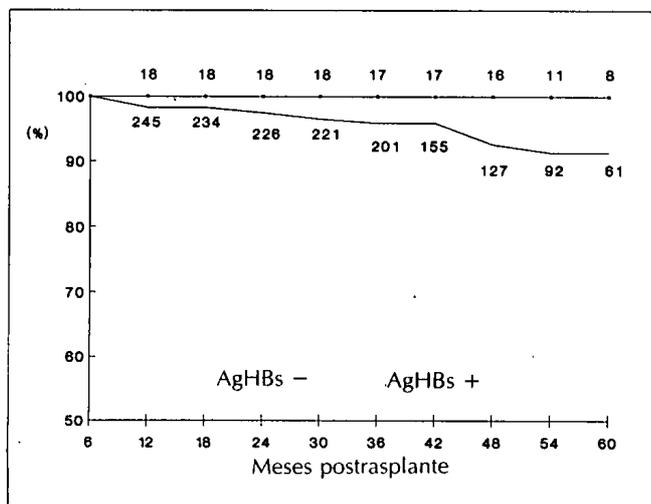


Fig. 1.—Curva actuarial de supervivencia de los pacientes que eran AgHBs positivo y negativo antes del trasplante renal.

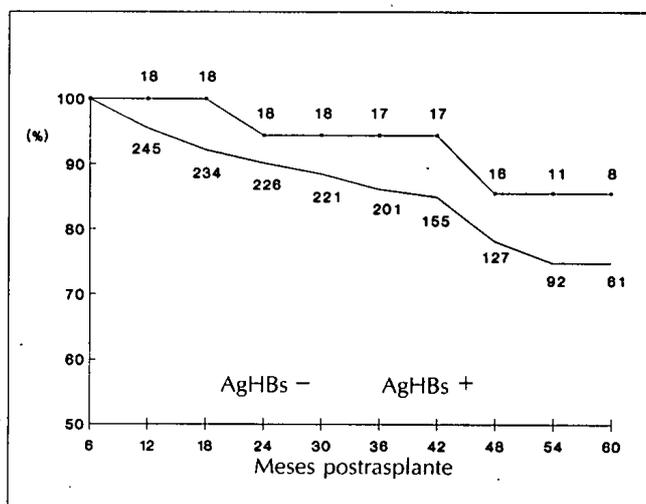


Fig. 2.—Curva actuarial de supervivencia del riñón injertado en pacientes AgHBs positivo y AgHBs negativo.

Tabla II. Mortalidad de los pacientes AgHBs positivo y negativo con trasplante renal que sobrevivieron más de seis meses

Primer autor	AgHBs +	AgHBs -	Seguimiento	Causa muerte
	%	%		
Toussaint	6	8	3 a	Insuf. hepática
Shons	5	10	21 m	Todas
Hillis	52	11		Todas
Pirson	36	13	4 a	Todas
	16	2,5	4 a	Insuf. hepática
Degos	3	9	2-3 a	Todas
Berne	0	3	4,7 a	Insuf. hepática
Sengar	19	26	5 a	Todas
	52	46	10 a	Todas
	65	60	15 a	Todas
Flagg	40	45	5 a	Todas
Pinto	0	8,7	5 a	Todas

Dos pacientes AgHBs positivo (11,1 %) perdieron el injerto. Uno a los diecinueve meses, coincidiendo con la reducción de la dosis de azatioprina debido a plaquetopenia, y el otro a los cuarenta y dos meses por rechazo crónico. En los pacientes AgHBs negativo ocurrieron 47 fallos del injerto (19,2 %). La supervivencia actuarial del injerto de los pacientes AgHBs positivo y negativo se expone en la figura 2.

Discusión

La infección por el VHB representa todavía un problema para los pacientes con insuficiencia renal candidatos al trasplante renal, a pesar de la disminución de su frecuencia en los últimos años. En este estudio, que incluye pacientes sometidos a trasplante entre los años 1984 y 1987, la prevalencia de AgHBs fue del 6,5 %, notablemente menor que la hallada en estudios efectuados en la década de los setenta, que osciló entre 11 y 23 %^{13, 18, 20, 21}. En los pacientes trasplantados la infección persiste indefinidamente y se mantiene la positividad del AgHBs, ya que el virus se halla integrado en el genoma de los hepatocitos²². El tratamiento inmunosupresor contribuye en mantener la infección²³ y comporta además el riesgo de causar una reactivación de la misma^{24, 25}. De los 17 portadores sin signos de disfunción hepática antes del trasplante incluidos en este estudio, dos fallecieron tempranamente por complicaciones no relacionadas con el VHB y en tres las pruebas hepáticas se mantuvieron normales. Los 12 restantes mostraron, al cabo de un tiempo variable del trasplante, una elevación de las transaminasas, en algunos casos en forma de un episodio de hepatitis aguda, y en ocho de ellos los signos de lesión hepática se mantuvieron durante todo el período de seguimiento. En nuestros pacientes no se efectuó determinación de HBeAg o del DNA del VHB, pero es razonable pensar que la aparición de una elevación de

las transaminasas reflejara una reactivación del VHB inducida por la terapéutica. Degos y cols.²⁵ comprobaron la reactivación del VHB después del trasplante renal en 11 de 12 pacientes AgHBs positivo y el aumento de la replicación del virus en seis de 11 pacientes que ya replicaban antes del trasplante. Asimismo, Dusheiko y cols.²⁴ han comprobado que la replicación del VHB persiste en aquellos pacientes que ya la exhibían antes del trasplante y reaparece en la mayoría de los portadores de AgHBs que estaban sin replicación del VHB, pero no en todos, como sucedió en tres de nuestros casos. La reactivación de la infección puede comportar el riesgo de contagiosidad para los contactos próximos de los pacientes²⁶ y exige la adopción de medidas de profilaxis²⁷.

El curso evolutivo de los portadores de AgHBs que desarrollaron evidencias de lesión hepática después del trasplante, así como el de los dos pacientes AgHBs positivo que mostraban una elevación de las transaminasas antes del trasplante, fue asintomático y ninguno desarrolló signos de insuficiencia hepática. La supervivencia de nuestros pacientes AgHBs positivo no difirió significativamente de la de los pacientes que eran AgHBs negativo en el momento del trasplante a los dos y a los cinco años.

La influencia de la infección por el VHB en la supervivencia de los pacientes con trasplante renal ha sido objeto de una controversia no resuelta durante los últimos quince años. Pirson y cols.¹⁶ observaron una mortalidad de los pacientes AgHBs positivo doble que la de los pacientes AgHBs negativo, aunque las diferencias de mortalidad entre ambos grupos no se hacían evidentes hasta los tres años del trasplante. La supervivencia a los cuatro años de los pacientes AgHBs fue del 64 %, mientras que la de los pacientes AgHBs negativo fue del 87 %. Hillis y cols.¹⁸ también observaron una mortalidad muy superior en los pacientes AgHBs positivo, aunque no debido a la enfermedad hepática, sino a infecciones intercurrentes.

tes y accidentes cardiovasculares. Parfrey y cols.¹⁷ observaron un curso progresivo de la enfermedad hepática en todos los pacientes AgHBs positivo, así como una mortalidad tardía muy elevada. La elevada tasa de mortalidad hallada justificó la recomendación de estos autores de no efectuar trasplante renal en los pacientes AgHBs positivo²⁸. Contrariamente a estas observaciones, Fine y cols.²⁰ no apreciaron una mortalidad excesiva asociada a la infección por el VHB, y Toussaint y cols.¹¹, Shons y cols.¹², Berne y cols.¹³, Degos y cols.²⁵ y Flagg y cols.¹⁵ comprobaron una baja mortalidad en los pacientes AgHBs positivo trasplantados, así como la ausencia de diferencias en la supervivencia de los pacientes AgHBs positivo o AgHBs negativo (tabla II). No existe una explicación aparente para estas discrepancias, aunque podría señalarse que las series que demuestran una excesiva mortalidad de los pacientes AgHBs positivo¹⁶⁻¹⁸ incluyen una elevada proporción de pacientes que habían adquirido la infección por el VHB después del trasplante, cuya evolución quizá sea peor que la de los portadores de AgHBs sin lesión hepática antes del trasplante. Otra posible causa de la mala evolución de los pacientes en algunas series podría haber sido la contaminación por el virus de la hepatitis delta de algunas unidades, que determinaría el curso rápidamente progresivo de la enfermedad hepática²⁹. La responsabilidad de una sobreinfección por el virus de la hepatitis C (antigua no A-no B) podrá ser evaluado en un futuro próximo cuando se disponga de marcadores serológicos para este virus³⁰.

Nosotros hemos comparado la supervivencia de los pacientes que eran AgHBs positivo y AgHBs negativo antes del trasplante, puesto que representa la situación clínica en que debe tomarse la decisión de aceptar o excluir un paciente para el trasplante, y no hemos constatado un peor pronóstico, al menos a corto plazo, de los pacientes que eran AgHBs positivo.

En algunos estudios se ha constatado que también la supervivencia del injerto está influida por la respuesta del receptor al VHB. London y cols.³¹ observaron una menor tasa de pérdida del injerto en los pacientes AgHBs positivo, que atribuyeron a una mayor tolerancia inmunológica de los pacientes infectados por el VHB. Resultados similares han sido obtenido por Toussaint y cols.¹¹ y Degos y cols.²⁵. En el presente estudio, la proporción de pacientes AgHBs positivo que perdieron el injerto fue del 11,1 %, inferior al 19,2 % de los pacientes AgHBs negativo, lo que coincide con estudios anteriores.

Del presente estudio podemos concluir que no existe contraindicación para el trasplante renal en los pacientes AgHBs positivo sin signos de lesión hepática. En estos pacientes es previsible que ocurra una reactivación de la infección, cuyo inicio puede mani-

festarse como una hepatitis aguda icterica, probablemente en relación con la medicación inmunosupresora. La enfermedad hepática es habitualmente asintomática, al menos durante los primeros años después del trasplante, y no justifica la modificación de las pautas de inmunosupresión. La infección por el VHB se asocia con una mayor tolerancia al injerto. Los pacientes con AgHBs candidatos a trasplante renal deben ser instruidos adecuadamente para minimizar el riesgo de difusión del VHB y sus contactos próximos vacunados.

Bibliografía

1. Szmunes W, Prince AM, Grady GF, Mann MK, Levine RW, Friedman EA, Jacobs MJ, Josephson A, Ribot S, Shapiro FL, Stenzel KH, Suki WN y Vyas G: Hepatitis B infection. A point-prevalence study in 15 US hemodialysis centers. *JAMA* 227:901-906, 1974.
2. Soulier JP, Jungers P y Zingraff J: Viral hepatitis in hemodialysis centers. *Adv Nephrol* 6:383-411, 1976.
3. Mayor GH, Hourani MR, Greenbaum DS y Patterson MJ: Prevalence of hepatitis B in 27 Michigan hemodialysis centers. *Am J Public Health* 69:581-584, 1979.
4. Josselson J, Kyser BA, Weir MR y Sadler JH: Hepatitis B antigenemia in a chronic hemodialysis program: lack of influence on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 9:456-461, 1987.
5. Public Health Laboratory Service Survey: Hepatitis B in retreat from dialysis units in the United Kingdom. *Br Med J* 1:1579-1581, 1976.
6. Najem GR, Louria DB y Thind IS: Control of hepatitis B infection. The role of surveillance and an isolation hemodialysis center. *JAMA* 245:153-157, 1981.
7. Alter MJ, Favero MS y Maynard JE: Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis* 153:1149-1151, 1986.
8. Ribot S, Rothstein M, Goldblat M y Gasso M: Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBsAg) in hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 139:178-180, 1979.
9. Coughlin GP, Van Deth AG y Disney APS: Liver disease and the e antigen in HBsAg carriers with chronic renal failure. *Gut* 21:118-122, 1980.
10. Chatterjee SN, Payne JE, Bischel MD, Redeker AG y Berne TV: Successful renal transplantation in patients positive for hepatitis B antigen. *N Engl J Med* 291:62-65, 1974.
11. Toussaint G, Cappel R, Vereerstraeten P, Kinnaert P, Dupont E y Van Geertruyden J: Graft survival and response to hepatitis-B virus in kidney recipients. *Transplant Proc* 11:89-92, 1979.
12. Shons AR, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ y Najarian JS: Renal transplantation in patients with Australia antigenemia. *Am J Surg* 128:699-701, 1974.
13. Berne TV, Fitzgibbons TJ y Silberman H: The effect of hepatitis B antigenemia on long-term success and hepatic disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 24:412-415, 1977.
14. Sengar DPS, Couture RA, Lazarovits AI y Jindal SL: Long-term patient and renal allograft survival in HBsAg infection: a recent update. *Transplant Proc* 21:3358-3359, 1989.
15. Flagg GL, Silberman H, Takamoto SK y Berne TV: The influence of hepatitis B infection on the outcome of renal allotransplantation. *Transplant Proc* 19:2155-2158, 1987.
16. Pirson Y, Alexandre GPJ y Van Ypersele de Strihou C: Long-term effect of HBs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 296:194-196, 1977.

17. Parfrey PS, Forbes RDC, Hutchinson TA, Beaudoin JG, Dauphinee T, Hollomby DJ y Guttman RD: The clinical and pathological course of hepatitis B liver disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 37:461-466, 1984.
18. Hillis WD, Hillis A y Walker WG: Hepatitis B surface antigenemia in renal transplant recipients. Increased mortality risk. *JAMA* 242:329-332, 1979.
19. Peto R, Pike MC y Armitage P: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 35:1-39, 1977.
20. Fine RN, Malekzadeh MH, Pennisi AJ, Uittenbogaart CH, Ettenger RB, Landing BH y Wright HT: HBs antigenemia in renal allograft recipients. *Ann Surg* 185:411-416, 1977.
21. Rashid A y Sengar DPS: Relationship of hepatitis B antigen infection to the outcome of cadaveric renal transplantation. *Dialysis and Transpl* 7:1004-1010, 1978.
22. Shafritz DA, Shouval D y Sherman HI: Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 305:1067-1073, 1981.
23. Sagnelli E, Piccinino F y Manzillo G: Effect of immunosuppressive therapy on HBsAg positive chronic active hepatitis in relation to the presence or absence of HBeAg and anti-HBe. *Hepatology* 5:690-696, 1983.
24. Dusheiko G, Song E, Bowyer S, Whitcutt M, Maier G, Meyers A y Kew MC: Natural history of hepatitis B virus infection in renal transplant recipients. A fifteen year follow-up. *Hepatology* 3:330-336, 1983.
25. Degos F, Lugassy C, Degott C, Debure A, Carnot F, Thiers V, Tiollais P, Kreis H y Brechot C: Hepatitis B and hepatitis B-related viral infections in renal transplant recipients. A prospective study of 90 patients. *Gastroenterology* 94:151-156, 1988.
26. Kaiser L, Kelly TJ, Patterson MJ, Sánchez TV, Shapiro RS y Mayor GH: Hepatitis B surface antigen in urine of renal transplant recipients. *Ann Intern Med* 94:783-784, 1981.
27. Centers for Disease Control: Update on hepatitis B prevention. *MMWR* 36:353-365, 1987.
28. Hartnett JD, Zeldis JB, Parfrey PS, Kennedy M, Sircar R, Steinmann y Gutmann RD: Hepatitis B in dialysis and transplant patients. Further epidemiologic and serologic studies. *Transplantation* 44:369-376, 1987.
29. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, Bonino F, Farci P, Arico S, Calzia R, Picciotto A, Colombo M y Popper H: Chronic hepatitis in carrier of hepatitis B surface antigen, with intrahepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 98:437-442, 1983.
30. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby RL, Bradley DW y Houghton M: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244:359-361, 1989.
31. London WT, Drew JS, Blumberg BS, Grossman RA y Lyons PJ: Association of graft survival with host response to hepatitis B infection in patients with kidney transplants. *N Engl J Med* 296:241-244, 1977.