

Problemática y resultados del trasplante renal con donantes HBsAg o VHC positivos

J. M. Campistol*, N. Esforzado**, A. Andrés**, D. Fierro*, F. Oppenheimer*, G. Castellano**, F. Colina** y J. M. Morales**

*Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic, Barcelona y **Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

INTRODUCCION

Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) presentan un riesgo elevado de adquirir infecciones de transmisión parenteral, tales como el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC)¹. La relevancia de la infección por virus de la hepatitis B y C en estos pacientes radica en el desarrollo de hepatopatía crónica, especialmente después del trasplante renal². La morbilidad por hepatopatía crónica representa actualmente la tercera causa de muerte en el paciente trasplantado renal, detrás de la patología cardio-vascular y de las neoplasias³. Por otro lado, estudios recientes apuntan a que la supervivencia de los pacientes VHC positivos es superior después de un trasplante renal que si permanecen en diálisis^{4,5}. Por todo ello, el trasplante renal no está «per se» contraindicado en los pacientes en diálisis infectados por el VHB o por el VHC.

Dado el riesgo de transmisión de los virus de la hepatitis (VHB y VHC) a través del órgano trasplantado, se ha generado bastante controversia sobre la utilización de órganos procedentes de donantes VHC+ o VHB+ (HBsAg+), restringiéndose su utilización en algunas ocasiones a órganos vitales (corazón, pulmón e hígado)^{6,7}. Otros estudios de la literatura demuestran que la utilización no comporta un riesgo adicional para el receptor, sin un aumento significativo en la morbi-mortalidad post-trasplante⁸⁻¹².

UTILIZACION DE INJERTOS PROCEDENTES DE DONANTES ANTI-VHC POSITIVOS

Justificación

El aumento progresivo e incesante de las listas de espera para trasplante renal en nuestro país a pesar de la elevada actividad trasplantadora, la relativa

elevada prevalencia de donantes cadáveres anti-VHC positivos en nuestro medio (2-3%), junto con la alta prevalencia de infección por el VHC en la población en diálisis y en lista de espera (\approx 30%), han justificado la utilización en estos últimos años de los injertos renales procedentes de donantes VHC+ para receptores VHC+. La no utilización de órganos procedentes de donantes anti-VHC positivos resultaría en la práctica, una pérdida de hasta 380 riñones de los 4.520 donantes cadáveres generados en USA en el año 1992, y una pérdida de hasta 24 riñones generados en España en el mismo año^{13,14}.

A partir de marzo de 1990, los Hospitales 12 de Octubre de Madrid y Clínic de Barcelona, decidieron de forma conjunta adoptar la política de trasplantar los riñones de donantes VHC positivos a pacientes VHC positivos¹⁰, exigiendo a partir de julio de 1993 la constatación en el receptor de infección activa por VHC, mediante PCR positiva (VHC-RNA+).

Resultados

1. Donantes VHC positivos-Receptores VHC positivos (ELISA)

Durante el período entre marzo de 1990 y diciembre de 1992 se realizaron entre ambos hospitales 310 trasplantes renales. De los 64 receptores VHC positivos (21%) trasplantados durante este período, 24 recibieron un injerto renal procedente de un donante VHC positivo (Grupo 1), mientras que 40 recibieron un riñón de donante VHC negativo (Grupo 2). Todos los receptores eran anti-VHC positivos (ELISA II y RIBA II). Durante el período de seguimiento de 26 ± 8 meses en el grupo 1 y de 30 ± 10 en el grupo 2, no se observaron diferencias significativas respecto a la incidencia de rechazo agudo, de infección por citomegalovirus, ni en la incidencia ni prevalencia de hepatopatía crónica post-trasplante entre los dos grupos de pacientes. Tampoco se demostraron diferencias en la supervivencia del injerto ni del paciente al final del seguimiento.

De forma retrospectiva y en los casos que se disponía de suero histórico se determinó la PCR (RNA)

Correspondencia: Dr. J. M. Campistol
Unidad de Trasplante Renal
Hospital Clínic. Barcelona

para el VHC. Diecisiete de 24 (71%) pacientes del grupo 1 y 31 de 40 (79%) de los pacientes del grupo 2 eran RNA-VHC positivos (PCR) en el momento del trasplante, siendo la prevalencia de RNA-VHC en el post-trasplante del 96% (22/23) en el grupo 1 y del 77% (30/39) en el grupo 2. De los 24 receptores del grupo 1, se disponía de suero para determinar la PCR en 10 donantes anti-VHC positivos, siendo 8 RNA-VHC positivos y 2 negativos. Los riñones de los 8 donantes RNA-VHC positivos fueron trasplantados a 14 receptores, de los cuales 9 eran RNA-VHC positivos y 5 eran RNA-VHC negativos. De los 5 receptores RNA-VHC negativos, 4 (80%) se seroconvirtieron (RNA-VHC positivos) después del trasplante y presentando 2 (50%) aumento persistente de las transaminasas (ALT). Los dos pacientes que recibieron el órgano de donantes RNA-VHC negativos, ambos eran RNA-VHC positivos pre-trasplante y ninguno de ellos presentó aumento de las transaminasas durante el seguimiento post-trasplante.

2. Donantes VHC positivos-Receptores RNA-VHC positivos

Dado el riesgo de reinfección por el VHC en pacientes anti-VHC positivos pero RNA-VHC negativos con la utilización de riñones de donantes VHC positivos, que en nuestra experiencia fue del 80%, a partir de julio de 1993 se adoptó la política de trasplantar los riñones de donantes anti-VHC positivos únicamente a receptores RNA-VHC positivos. Así, durante

el período entre julio de 1993 y junio de 1997 en los Hospitales 12 de Octubre de Madrid y Clínic de Barcelona se han realizado 52 trasplantes renales de donantes VHC positivos a receptores RNA-VHC positivos (tabla I). Se ha comparado la evolución post-trasplante renal de la hepatopatía, así como la supervivencia del injerto y del paciente comparando los 52 receptores RNA-VHC positivos trasplantados de donantes VHC positivos (Grupo A), un 47 pacientes VHC positivos trasplantados de donantes VHC negativos (Grupo B). No se han observado diferencias en la alteración del perfil hepático ni antes ni durante el período de seguimiento post-trasplante, ni hemos demostrado diferencias en la supervivencia del injerto (Grupo A 79% vs grupo B 79%) ni del paciente (Grupo A 90% vs grupo B 98%).

Discusión

Estudios en animales han demostrado que la infección por el VHC no protege frente a la reinfección por otros genotipos o incluso por el mismo genotipo del virus VHC¹⁵. Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal dializados o trasplantados e infectados por el VHC no están protegidos de una reinfección por un nuevo genotipo del VHC¹⁶. De acuerdo con ello, estudios recientes han demostrado que entre receptores RNA-VHC positivos de riñones de donantes RNA-VHC positivos, el genotipo viral presente post-trasplante puede ser el mismo que en la etapa pre-trasplante, el mismo que el genotipo del donante o ambos¹⁶.

Las implicaciones clínicas de la sobreinfección en los pacientes trasplantados no está bien definidas. En nuestra experiencia, no se han encontrado diferencias en la prevalencia de hepatopatía, supervivencia del injerto ni del paciente post-trasplante, entre los receptores VHC positivos que recibieron un injerto VHC positivo o negativo¹⁰. Sin embargo, 4 de 5 (80%) receptores VHC positivos pero RNA-VHC negativos adquirieron el RNA-VHC después del trasplante¹⁰, desarrollando en dos casos clínica sugestiva de hepatopatía crónica. Estos datos sugieren que la sobreinfección puede ocurrir, a pesar de no tener consecuencias clínicas serias, al menos a corto plazo. Por ello, y teniendo en cuenta que aproximadamente en la tercera parte de los pacientes dializados VHC positivos no se detecta el RNA-VHC circulante¹⁰, a partir de julio de 1993 se aplicó la política de reservar los riñones de donantes VHC positivos para receptores RNA-VHC positivos. A pesar de la posibilidad de sobreinfección por un nuevo genotipo del VHC, este hecho no parece que repercuta clínicamente en la evolución de la hepatopatía del paciente. No obstante, serán precisos es-

Tabla I. Evolución de la hepatopatía y supervivencia (injerto renal y paciente) de los pacientes anti-VHC/RNA positivos trasplantados de donantes anti-VHC positivos y de donantes anti-VHC negativos.

	Donante anti-VHC+ receptor RNA-VHC+ (N = 52)	Donante anti-VHC- receptor anti-VHC+ (N = 47)
PRE TX:		
Aumento ALT	4/52 (7,7%)	9/47 (19%)
RNA-VHC positivo	52/52 (100%)	37/47 (80%)
POST TX:		
Seguimiento (meses)	26 ± 12	26 ± 12
Aumento ALT	13/52 (25%)	6/47 (13%)
Hepatitis aguda	4/52 (7,7%)*	2/47 (4%)
RNA-VHC positivo	52/52 (100%)	42/47 (89%)
Supervivencia (injerto renal)	41/52 (79%)	37/47 (79%)
Supervivencia (paciente)	47/52 (90%)	46/47 (98%)
Muerte de causa hepática	0/52 (0%)	0/47 (0%)

*En tres pacientes coincidiendo con infección por citomegalovirus.

tudios más amplios y con mayor período de seguimiento para poder afirmar con mayor seguridad la inocuidad de la aplicación de esta normativa.

Paralelamente, a pesar de que en repetidos estudios se ha cuestionado la indicación de trasplante renal a aquellos pacientes dializados VHC positivos, recientemente Knoll y cols. han observado una mayor supervivencia de los pacientes VHC positivos trasplantados respecto a los pacientes que permanecieron en diálisis⁵. Dado que el grado de lesión hepática en el momento del trasplante condiciona la evolución de la hepatopatía post-trasplante, los pacientes con lesiones de hepatitis crónica activa deben valorarse de forma individual y considerar la posibilidad de tratamiento con Interferon antes de su inclusión en lista de espera para trasplante renal¹⁷. El tipo de tratamiento inmunosupresor también puede influir en la evolución de la hepatopatía, habiéndose descrito una peor evolución de ésta en los pacientes anti-VHC positivos trasplantados y sometidos a tratamiento con linfoglobulina u OKT3⁶.

En conclusión, la utilización de injertos renales procedentes de donantes VHC positivos siempre en receptores VHC-RNA positivos se puede realizar sin aumentar a corto plazo la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por el VHC. La determinación del genotipo del VHC pre-trasplante en los pacientes en listas para trasplante renal y en los donantes VHC positivos no parece justificado por los datos disponibles en la actualidad.

UTILIZACION DE INJERTOS RENALES DE DONANTES HBsAg POSITIVOS

Justificación

La elevada prevalencia de infección por el VHB en la población general y en los pacientes dializados de algunos países del Este de hasta un 9,5% y un 22% respectivamente^{8,18}, ha hecho difícil excluir a todos los pacientes en diálisis HBsAg positivos de

la lista de espera para trasplante renal. Además, en estos países existe un alto porcentaje de pacientes inmunizados frente al VHB, hecho que ha facilitado adoptar la política de trasplantar riñones de donantes HBsAg positivos a receptores HBsAg positivos o inmunizados frente al VHB⁸. Bredossian y cols.⁹, de acuerdo con otros autores⁸, han descrito la ausencia de positivización para el HBsAg en pacientes inmunizados frente al VHB después de recibir un injerto renal de donante HBsAg positivo. A pesar de que en nuestro país la prevalencia de la infección por el VHB es relativamente baja, la aplicación de la normativa de aceptar riñones de donantes HBsAg positivos para receptores HBsAg positivos supone un aumento en el número de donantes cadáver, que permite reducir las crecientes listas de espera para trasplante renal, sin aportar ello un incremento en la morbi-mortalidad de estos pacientes⁸.

Resultados

Durante el período entre enero de 1978 y junio de 1998 se realizaron 2.784 trasplantes renales entre los Hospitales 12 de Octubre de Madrid y Clínic de Barcelona, de los cuales 86 trasplantes se realizaron en pacientes HBsAg positivos (tabla II). Veintinueve pacientes recibieron el riñón de un donante HBsAg positivo (Grupo I) y 57 lo recibieron de un donante HBsAg negativo (Grupo II). La pauta inmunosupresora fue superponible en ambos grupos de pacientes, no encontrándose diferencias en la evolución de la hepatopatía post-trasplante entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia del injerto ni del paciente.

Discusión

Según nuestra experiencia, los resultados del trasplante renal en receptores HBsAg positivos son equiparables a la población general HBsAg negativa, independientemente del estado HBsAg positivo o ne-

Tabla II. Evolución de la hepatopatía y supervivencia (injerto renal y paciente) de los pacientes HBsAg positivos trasplantados renales de donantes HBsAg positivos y de donantes HBsAg negativos.

	Número	Seguimiento (meses)	No hepatopatía	Hepatitis aguda*	Hepatitis crónica cirrosis**	Aumento ALT (leve)***	Muerte de causa hepática	Supervivencia (injerto) (10 años)	Supervivencia (paciente) (10 años)
D+/R+	29	78 ± 51	15 (52%)	4 (7%)	9 (31%)	5 (17%)	3 (10%)	8 (57%)	13 (92%)
D-/R+	57	113 ± 61	18 (31,5%)	7 (8%)	25 (44%)	13 (23%)	5 (9%)	6 (46%)	10 (77%)

D+/R+: Donante HBsAg positivo/receptor HBsAg positivo. D-/R+: Donante HBsAg negativo/receptor HBsAg positivo.

*Datos de insuficiencia hepatocelular.

**Demostrado histológicamente o con signos de hipertensión portal.

***Aumento sostenido de ALT sin signos de hipertensión portal o insuficiencia hepatocelular.

gativo del donante, no encontrándose diferencias en la evolución de la hepatopatía, ni en la supervivencia del injerto ni del paciente a largo plazo. A pesar de que repetidamente se ha cuestionado la indicación para trasplante renal en los pacientes HBsAg positivos, no se ha confirmado un aumento en la mortalidad de estos pacientes en comparación con los pacientes HBsAg negativos^{8,19-21}, incluso algunos estudios han apuntado una mayor supervivencia del injerto en los pacientes trasplantados renales HBsAg positivos respecto a los pacientes HBsAg negativos¹⁹. El grado de la hepatopatía pre-trasplante y la presencia de marcadores virales de replicación (VHB-DNA y HBsAg) positivos, son factores determinantes en la progresión y evolución de la hepatopatía después del trasplante renal^{2,18}. Además, la co-infección con otros virus hepatotóxicos como el virus delta o el VHC puede también modificar la evolución natural de la hepatopatía por VHB en el paciente trasplantado renal¹⁹.

Al igual que lo observado en los pacientes VHC positivos, la pauta inmunosupresora también parece jugar un papel determinante en la evolución de la hepatopatía por VHB: así, el tratamiento con ciclosporina se asocia a un curso más leve de la enfermedad hepática en comparación con el tratamiento con azatioprina²². A pesar del riesgo demostrado de transmisión del VHB a través del injerto renal, la utilización de riñones de donantes HBsAg positivos ha supuesto una práctica con escasa o nula repercusión clínica cuando se trasplantan a pacientes HBsAg positivos o inmunizados frente al VHB^{8,9}, permitiendo así, reducir las amplias listas de espera para trasplante renal.

En conclusión, la utilización de riñones de donantes HBsAg positivos en pacientes HBsAg positivos o inmunizados frente al VHB (HBsAg) se puede realizar sin aumentar la morbi-mortalidad asociada a la infección por el VHB.

BIBLIOGRAFIA

- Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP, Ehrlich JHH, Geerlings W, Landais P, Loirat C, Mallik NP, Selwood NH, Tufveson G, Valderrábano F: Report of management of renal failure in Europe. XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 7 (Suppl. 2): 7-35, 1992.
- Goffin E, Pirson Y, Ypersele de Strihou CV: Implications of chronic hepatitis B or hepatitis C infection for renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl. 6): 88-92, 1995.
- Braun WE: Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 37: 1363-1378, 1990.
- Pereira BJG, Natov AN, Bouthot BA, Murthy BVR, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS, NEBHCS: Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 53: 1374-1381, 1998.
- Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curis JJ: The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end renal-stage disease patients. *Am J Kidney Dis* 29: 608-615, 1997.
- Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS: Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 325: 454-460, 1991.
- 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.
- Chan PCK, Lok ASF, Cheng IKP, Chan MK: The impact of donor and recipient hepatitis B surface antigen status on liver disease and survival in renal transplant recipients. *Transplantation* 53: 128-131, 1992.
- Bedrossian J, Akposso K, Metivier F, Moal MC, Pruna A, Idatte JM: Kidney Transplantations with HBsAg+ donors. *Transplant Proc* 25: 1481-1482, 1993.
- 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 pre-transplantation anti-VHC. *Kidney Int* 47: 236-240, 1995.
- Méndez R, El-Shahawy M, Obispo E, Asward S, Méndez RG: Four years of follow up of hepatitis C positive kidneys into hepatitis C negative recipients-prospective study. *J Am Soc Nephrol* 6: 1105, 1995 (Abstract).
- Roth D, Fernández JE, 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 virus infection among cadaver organ donors: Evidence for low transmission of disease. *Ann Intern Med* 117: 470-475, 1992.
- Miranda B, Sánchez M, Segovia C, Felipe C, Matesanz R: Characteristics of the donors in Spain 1992. 8th Congress of European Transplant Coordinators Organization, Rodos, Greece, October 23-25, 1993 (Abstract).
- United Network for Organ Sharing Update 1994 (vol. 19) p. 29.
- Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, Wong DJ, Engle R, Lesniewski RR, Mushahwar IK, Desai SM, Miller RH, Ogata N, Purcell RH: Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 258: 135-140, 1992.
- Widell A, Mansson S, Persson NH, Thysell H, Hermodson S, Blohme I: Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 60: 642-647, 1995.
- Roth D: Hepatitis C virus: the nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 25: 3-16, 1995.
- Durlík M, Gacjong Z, Soluch L, Rowinska D, Rancewicz B, Kozłowska-Boszkó B, Lewandowski Z, Rowinski W, Szmít J, Lao M: Effect of chronic liver disease on clinical outcome in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 29: 787-790, 1997.
- Fornairon S, Pol S, Legendre Ch, Carnot F, Mamzer-Bruneel MF, Brechot Ch, Kreis H: The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 27: 297-299, 1996.
- Pol S, Debure A, Degott C, Carnot F, Legendre Ch, Brechot Ch, Kreis H: Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 335: 378-380, 1990.
- Pinto JB, Bruguera M, Ricart MJ, Oppenheimer F, Sánchez-Tapias JM, Andreu J: Trasplante renal en portadores de HBsAg. *Nefrología* 10: 297-302, 1990.
- Sandrini S, Callea F, Cristinelli L, Savoldi S, Setti G, Scani P, Scolari F, Scalzini A, Pizzoccolo G, Maiorca R: Viral hepatitis in HBsAg-positive renal transplant patients treated with cyclosporin and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 5: 525-530, 1990.