

Trasplante Renal con Donantes Anti-HBc Positivo

Pilar Royo, Alejandro Pérez, Tamara Malek, Victoria Mascaros, Antonio Bordils, David Ramos, Isabel Beneyto, Jaime Sánchez Plumed, José Miguel Cruz

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fé. Valencia, España.

RESUMEN

En tanto que el número de donantes de cadáver permanece relativamente estable, el de pacientes en lista de espera se incrementa continuamente. Para intentar corregir este desequilibrio, una de las posibles alternativas es ampliar los criterios de selección, utilizando donantes con marcadores de infección previa por el virus VHB (anti-HBc positivos). Diversas publicaciones sugieren una incidencia en la aparición del antígeno Australia en el receptor entre el 0 y el 5.2%.

Objetivo: Mostrar la experiencia del Hospital la Fé de Valencia en la utilización de riñones de donantes con serología anti-HBc positiva, HBsAg negativo.

Pacientes y métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo observacional de los trasplantes renales realizados desde Abril de 1999 a Enero del 2005 en nuestro servicio. En este periodo se registraron 71 pacientes a los que se implantó riñón de donante anti-HBc (+), HBsAg (-).

Se efectuaron mediciones serológicas pretrasplante de 18 a 6 meses y postrasplante de 3 a 6 meses, repitiéndose a los 18 meses y se efectuó control de GOT, GPT, GGT, bilirrubina total, creatinina y proteinuria a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses postimplante. Las variables cualitativas se analizaron por el método Chi-cuadrado.

Recibido em: 27/04/2005

Aceite em: 23/11/2005

Resultados: De los 71 receptores registrados, 31 riñones fueron implantados en receptores anti-HBs (+) y 40 en receptores anti-HBs (-), produciéndose movimientos serológicos en el 13.3% y 19.5% respectivamente, no resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,54$). Postimplante se estudió el DNA-VHB de los donantes: uno resultó positivo, implantándose los dos riñones a pacientes sero negativos pre y postrasplante, los cuales no desarrollaron movimiento enzimático hepático. Ningún paciente desarrollo hepatitis aguda o crónica por VHB con criterios clínico-serológicos ni positivizó el antígeno HBs.

Conclusiones: Consideramos que los riñones de donantes anti-HBc positivo son aptos para trasplante renal, en especial en receptores inmunizados y que, ésta circunstancia, no debe ser un factor limitante a la hora de elegir al receptor.

Palabras clave: Trasplante renal, infección por VHB, anti-core, anti-HBc positivo.

SUMMARY

Kidney Transplantation From Anti-HBc Positive Donors

Background: While the number of cadaveric organ donors has remained relatively constant, the number of patients awaiting kidney transplantation grows continuously. To address this imbalance, donor selection criteria have been widened and consideration of donor grafts with markers of prior HBV infection (anti-HBc positive) has been raised. Several publications suggest that the antigen Australia incidence in the receptors is 0-5.2%.

Objective: To show the results from La Fé

Hospital of Valencia where kidneys from donors with positive anti-HBc and negative HBsAg have been used.

Methods: All cadaveric kidney transplants performed in our hospital unit between April 1999 and January 2005 were evaluated. A retrospective observational study for this period showed that 71 patients received kidneys from donors which had positive anti-HBc and negative HBsAg. Patients had serologic markers for 0.5 to 1.5 years pre-transplant and post-transplant serologic markers for 3-6 month. These were repeated every 1.5 years. Moreover levels of GOT, GPT, GGT, bilirrubine, proteinuria and creatinine were checked every 6, 12, 24, 32 and 48 months post-transplant. In addition qualitative variables were tested using "chi-square" analysis.

Results: 71 recipients were evaluated, 31 kidneys were transplanted into recipients with positive anti-HBs and 40 were transplanted into recipients with negative anti-HBs. Serologic changes were observed in 13.3% and 19.5% respectively, but did not achieve statistical significance ($p=0,54$). The DNA-HBV from donors was studied after transplantation. One donor was found to be positive and these kidneys had already been transplanted into patients who were negative pre and post-transplant. These patients did not develop enzymatic liver dysfunction. No patients developed clinical signs or symptoms of acute or chronic hepatitis B and none of them became HBs positive.

Conclusions: Our study concludes that renal allografts from positive anti-HBc donors should be considered for transplantation, especially in successfully immunized recipients. From our experience and other publications, the risk of HBsAg infection after transplant is minimal.

Key words: renal transplantation, Hepatitis B virus infection, anti-HBc.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para muchos pacientes con insuficiencia renal terminal.

Existe una discrepancia entre la "oferta" y la "demanda" de órganos para trasplante. En tanto que el número de donantes permanece relativamente estable, la lista de espera de pacientes para trasplante renal continua aumentando¹. Según la UNOS, en Junio 2000, la lista de espera de trasplante renal era de 46.375 pacientes en EE.UU.²

Cerca de 400 millones de personas en el mundo tienen infección crónica por VHB y de 10 a 30 millones se infectan al año. Convencionalmente, una serología positiva de hepatitis B ha sido una contraindicación de trasplante³.

La prevalencia de anti-HBc en donantes es del 15% en España y Nueva Zelanda, de <3% en EE.UU. y Australia y de más del 70% en países como Hong Kong o Singapur⁴

Con el objetivo de intentar equilibrar el número de pacientes en lista de espera con el de donantes, se han ampliado los criterios de selección de donantes, y éste hecho ha llevado a considerar donantes "marginales o subóptimos"², como ancianos o muy jóvenes, donantes a corazón parado, con inestabilidad hemodinámica así como la utilización de órganos de donantes con marcadores serológicos de infección VHB previa (anti-HBc positivos, antígeno HBs negativo).

Es conocida que, la infección por VHB y VHC, es transmitida por vía parenteral. De hecho se han descrito fallos hepáticos fulminantes en receptores de injertos renales Antígeno HBs positivo⁵. A su vez, el trasplante hepático con donantes anti-HBc positivo, ha mostrado la transmisión de la infección de manera que, en el 70%, se ha observado desarrollo de infección activa de novo por VHB. Sin embargo, la

frecuencia de infección en el trasplante renal y cardíaco con donantes anti-HBc positivos, es menor⁶, atribuyéndose este hecho a que el hígado actuaría de reservorio del virus. De modo que el riesgo de infección de novo dependería del inóculo y de la susceptibilidad del receptor; así en el trasplante renal sería de 14-25%, y el desarrollo de infección crónica menor al 2% de los casos⁴.

Así mismo, diversas publicaciones, sugieren que la incidencia de aparición del antígeno Australia en los receptores de riñones anti-HBc positivo (HBs Ag negativos previos), se sitúa entre el 0 y el 5,2%².

El objetivo de este estudio es mostrar nuestra experiencia en la evolución de receptores de riñones anti-HBc positivo, HBsAg negativo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo el registro y evaluación de receptores de injerto renal anti-core positivo desde Abril de 1999 a Enero del 2005, excluyéndose del estudio los receptores trasplantados de otro órgano simultáneamente (riñón-páncreas y hepatorenal).

Durante este periodo se registraron 73 pacientes (2 de ellos excluidos por datos incompletos) a los que se implantó un riñón de donante anti-HBc (+), HBsAg (-).

Se efectuaron mediciones serológicas pre-trasplante de 6 a 18 meses y postrasplante de 3 a 6 meses, repitiéndose a los 18. Así mismo se efectuó control de GOT, GPT, γ GT, bilirrubina total, creatinina y proteinuria a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses postimplante.

En el presente estudio retrospectivo observacional, se han analizado las variables cualitativas por el método chi-cuadrado, mediante el programa informático SPSS.

RESULTADOS

Los receptores fueron divididos en 4 grupos según la serología que mostraban pre y postrasplante (Fig.1): los que sólo presentaban anti-HBs (+), sólo anti-HBc (+), o los que presentaban ambos positivos, o ambos negativos (Tabla I).

Grupo anti-HBs (+)/anti-HBc (-) pretrasplante: representado por 22 pacientes, de los que 4 negativizaron el anti-HBs(18,18%).

Grupo sero-positivos, anti-HBs (+)/anti-HBc (+) pretrasplante: representado por 9 receptores, de los que ninguno modificó su serología.

Grupo anti-HBs (-)/anti-HBc (+) pretrasplante: representado por 3 pacientes, de los que 1 mantuvo positivo el HBsAg que portaba previamente, 1 negativizó el anti-HBc, y ninguno desarrolló modificaciones enzimáticas.

Grupo sero-negativos, anti-HBs(-)/anti-HBc(-) pretrasplante: representado por 37 receptores, de los que 3 positivizaron postrasplante el anti-HBc (8.1%); 4 positivizaron sólo el anti-HBs (10.8%), y 1 positivizó tanto el anti-HBs como el anti-HBc (2.7%).

CAMBIOS SEROLÓGICOS

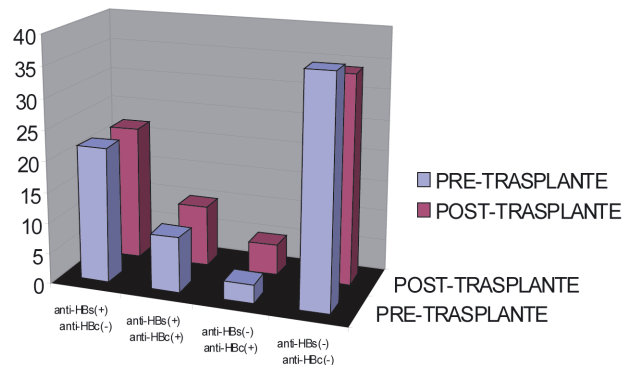


Fig. 1. Seroconversión. Comparación gráfica entre las serologías de los receptores pre y postrasplante. Mostrando en azul el porcentaje de pacientes que presentaban sólo al anti-HBs positivo, sólo el anti-HBc positivo, ambos o ninguno; y en rojo la serología de estos pacientes postrasplante.

De estos 37 pacientes sero negativos, 21 estaban vacunados (sin respuesta), 56.75%, y de ellos 4 presentaron modificaciones serológicas (19%), mientras que 16 no fueron vacunados (43.25%), mostrando cambios serológicos 3 (18.75%) que consistieron en positivizar el anti-HBs únicamente.

De los 71 riñones de **donantes** anti-HBc positivo, 31 se implantaron en receptores anti-

TABLA I

Número y porcentaje de pacientes previo y posterior al trasplante que muestran positividad de cada anticuerpo. La división de los receptores en 4 grupos, permite comparar los cambios serológicos pre y postrasplante

	PRETRASPLANTE	POSTRASPLANTE			
		anti-HBs(+) anti-HBc(-)	anti-HBs(+) anti-HBc(+)	anti-HBs(-) anti-HBc(+)	anti-HBs(-) anti-HBc(-)
anti-HBs(+) anti-HBc(-)	22 (31%)	18	0	0	4(18,2%)
anti-HBs(+) anti-HBc(+)	9 (12,6%)	0	9	0	0
anti-HBs(-) anti-HBc(+)	3 (4,2%)	0	0	2	1(33,3%)
anti-HBs(-) anti-HBc(-)	37 (52,1%)	4 (10,8%)	1 (2,7%)	3 (8,1%)	29

HBs (+), produciéndose movimientos serológicos en el 13.3% y 40 riñones en receptores anti-HBs (-) de los cuales el 19.5% presentaron cambios en la serología, no resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.54$, Chi-cuadrado; SPSS).

Postimplante se estudió el DNA-VHB de los donantes: uno fue positivo, implantándose los 2 riñones a pacientes sero-negativos pre y post-trasplante, y sin movimiento enzimático hepático.

Ningún paciente desarrollo hepatitis aguda o crónica por VHB con criterios clínico-serológico y tampoco se positivizó el antígeno HBsAg.

Se determinaron la GOT, GPT, γ GT y bilirrubina de todos los pacientes, a los 6, 12, 24, 36, 48 meses. Durante este periodo 2 elevaron las enzimas hepáticas a los 6 meses, pero ambos eran VHC positivos, y 1 elevó la γ GT aisladamente a los 24 meses del trasplante hasta la actualidad, presentando serología vírica negativa en todo momento. Adicionalmente 1 paciente falleció de hepatitis tóxica.

DISCUSIÓN

La prevalencia de infección por VHB es mayor en receptores de trasplante renal que en la población general, siendo causa de morbimortalidad en estos pacientes⁷.

A pesar de la elevada incidencia de transmisión de VHB demostrado en la literatura en los trasplantes hepáticos procedentes de donantes anti-HBc positivos, antígeno Australia negativo, el riesgo en el trasplante renal se demuestra mucho menor, como parece probado en distintos estudios publicados y en nuestra experiencia^{8,9}.

En los estudios de Wachs⁶, de 42 receptores de donantes anti-HBc positivos el 2.4% positivizaron el anti-core en el periodo pos-

trasplante, porcentaje significativamente menor a la seroconversión en trasplante hepático (50%). Los autores recomiendan la utilización de órganos anti-HBc positivos en receptores anti-HBs positivos (vacunados con respuesta serológica).

En distintos estudios se observa la nula incidencia del desarrollo de signos o síntomas de hepatitis aguda o crónica por VHB, con riesgos de seroconversión de 7-11%,¹. El trasplante de estos riñones no parece suponer un riesgo de desarrollo de hepatitis, además de no afectar a corto plazo a la supervivencia del injerto ni del receptor^{1,8}. En otros estudios en que se han seguido a receptores de órganos de donantes HBs Ag negativo/anti-HBc positivo y otros con anti-HBs positivo o negativo pero con presencia de DNA de VHB, todos los sueros de receptores, analizados por PCR, fueron negativos⁹. El desarrollo de anticuerpos obedecería a la respuesta del sistema inmune al ser expuesto a antígenos del VHB en el trasplante.

Madayag⁸, estudió a 45 receptores de donantes HBs Ag negativo/IgG anti-HBc positivo/IgM anti-HBc negativo, en comparación con 45 trasplantados con órganos anti-HBc negativos. Los receptores no desarrollaron antigenemia ni clínica de infección después del trasplante. Se observó que el riesgo de seroconversión del anti-HBc o anti-HBs era aproximadamente 5 veces mayor en los receptores de órganos con IgG anti-HBc negativo. El riesgo relativo de adquisición de anti-HBs o anti-HBc fue aumentando a lo largo del tiempo de estudio, pero no presentó significación estadística. No existieron diferencias significativas en los 3 primeros años de supervivencia del injerto y del receptor en ambos grupos. Post-trasplante se observó ascenso de ALT en 8%, respecto al 35% del grupo control, no existiendo relación significativa de la aparición de niveles de ALT elevados con la seroconversión.

Otros trabajos muestran resultados diferentes, así, Krieger¹⁰, en un estudio retrospectivo, analizó 28 receptores de riñones anti-HBc positivo, el 5.3% de los receptores positivizaron el antígeno Australia en el 2º año postrasplante, ninguno de los receptores anti-HBs positivos de riñones anti-HBc positivo positivizaron el antígeno. Estos pacientes eran anti-HBc positivo/antiHBs negativos pretrasplante, no quedando claro si la seroconversión representa una reactivación del virus o más bien una transmisión desde el donante. Se sugiere que la transmisión de infección por VHB a receptores de donantes anti-HBc es poco común en contraste con el trasplante hepático, ya que el hígado es considerado como el lugar donde hay mayor replicación del VHB. Existen reservorios extrahepáticos del VHB, pero parece clara la escasa transmisión por trasplante de órganos diferentes al hígado. Estudios prospectivos a más largo tiempo muestran un aumento del riesgo de infección por VHB de novo en receptores no vacunados².

La terapia con lamivudina ha demostrado su eficacia en el tratamiento de receptores con antígeno HBs positivo, recomendándose iniciar el tratamiento antes o inmediatamente después del trasplante¹¹, aún así se sigue aconsejando cautela en la utilización de órganos de donantes antígeno HBs positivos en receptores previamente HBsAg positivos¹². Sin embargo, no se aconseja el uso del interferon-alfa, debido a su relación con el mayor riesgo de rechazo⁴.

El bajo riesgo de transmisión de la enfermedad sugiere que la estrategia de tratar a trasplantados renales y cardíacos no está justificada.

Por otro lado, teniendo en cuenta que la prevalencia del anti-HBc en España está cercana al 15%, el riesgo de determinaciones positivas erróneas, con las consecuencias derivadas de ello, aconsejan cautela a la hora de recomendar

la implantación de la técnica de ELISA, como técnica rápida de determinación, de forma sistemática, ya que su fiabilidad es menor que la de RIA, si bien esta última no puede ser utilizada de urgencias¹³.

En todo caso, la determinación periódica de marcadores de infección viral, es mandatoria en pacientes trasplantados. Todos aquellos con algún resultado positivo en los marcadores serológicos deben ser controlados y la actividad viral debe ser demostrada histológicamente en todo paciente con HBV positivo¹⁴.

En guías de práctica médica está aceptada la utilización de estos órganos como práctica segura¹⁵ lo que nos ha estimulado a su utilización.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran una incidencia nula de alteraciones hepáticas causadas por riñones anti-HBc+ para el trasplante renal. Por éste motivo creemos que, la presencia de anti-HBc positivo en el donante, no debe de influir en la selección del receptor, concluyendo que estos órganos son válidos para cualquier receptor, siendo preferible su implantación en los pacientes vacunados. De otra parte, ésta conclusión, nos lleva a recomendar la vacunación para el VHB en todo candidato a trasplante renal, y un seguimiento más estrecho de los pacientes trasplantados con órganos anti-HBc positivo.

En el caso de receptores no inmunizados, dada la prácticamente nula tasa de seroconversión Australia descrita en la literatura y nuestra propia experiencia, no parecería necesaria la administración de lamivudina profiláctica, siendo ésta una opción únicamente en el caso de positivizarse el HBsAg.

Correspondencia:

Dr^a Pilar Royo
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fé
Av. Campanar, 21.
E- 46009 Valencia, Spain

Referencias

1. Satterwaite R., Orgu I, Shibdan H, et al. Risk of trasplanting kidneys from hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive donors. *Transplantation* 1997;64:432-5.
2. Fabrizio F, Bunnapradist S, Martin P. Transplanting kidneys from donors with prior hepatitis B infection: one response to the organ shortage. *J Nephrol* 2002;15:605-13.
3. Singh G, Selby R, Genyk Y, Mateo R, Sher L, Jabbour N. Using hepatitis-positive donors for solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2003; 8:341-7.
4. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427-37.
5. Turc Baron C, Pageaux GP, Mourad G. Outcome of HBs antigen positive kidneys after renal transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:2446.
6. Wach M, Amend WJ, Ascher NL, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg (-), HBcAg (-), HBIGM (-) organ donors. *Transplantation* 1995;59:230-4.
7. Thabut D, Thibault V, Bernard-Chabert B, et al. Long-term therapy with lamivudine in renal transplant recipients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1367-73.
8. Madayag RM, Johnson LB, Bartlett ST, et al. Use of renal allografts from donors positive for hepatitis B core antibody confers minimal risk for subsequent development of clinical hepatitis B virus disease. *Transplantation* 1997; 64:1781-6.
9. Cirocco R, Zucker K, Contreras N, et al. The presence of hepatitis B core antibody does not preclude kidney donation. Lack of viral DNA in the serum and biopsies of core antibody positive donors and clinical follow-up. *Transplantation* 1997;63: 1702-4.
10. Krieger NR, Vial CM, Millan MT, Imperial J, Dafoe DC, Scandling JD. Revisiting the use of hepatitis B core antibody-positive donor kidneys. *Transplant Proc* 2001; 33:1535-6.
11. Durlík M, Lewandowska D. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B in renal transplant recipients. *European J gastroenterol hepatol* 2004;16:1261-4.
12. Kim JA, Huh W, Lee KW, et al. Cadaveric renal transplantation in hepatitis B antigen-positive recipients using hepatitis B antigen-positive donor organs with lamivudine treatment. *Transplant Proc* 2004;36:1434-7.
13. Informes y documentos de consenso. Criterios de selección. Organización Nacional de Trasplantes. Madrid, Febrero 2000;95-111.
14. Koval J, Kandusl A, Brenl AF, Levinikl S. Infection with Hepatitis B or Hepatitis C viruses in patients with renal transplants in Slovenia. *Terapeutic Apheresis Dial* 2005;9:94.
15. Danovitch G. Handbook of kidney Transplantation. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005:334-346.