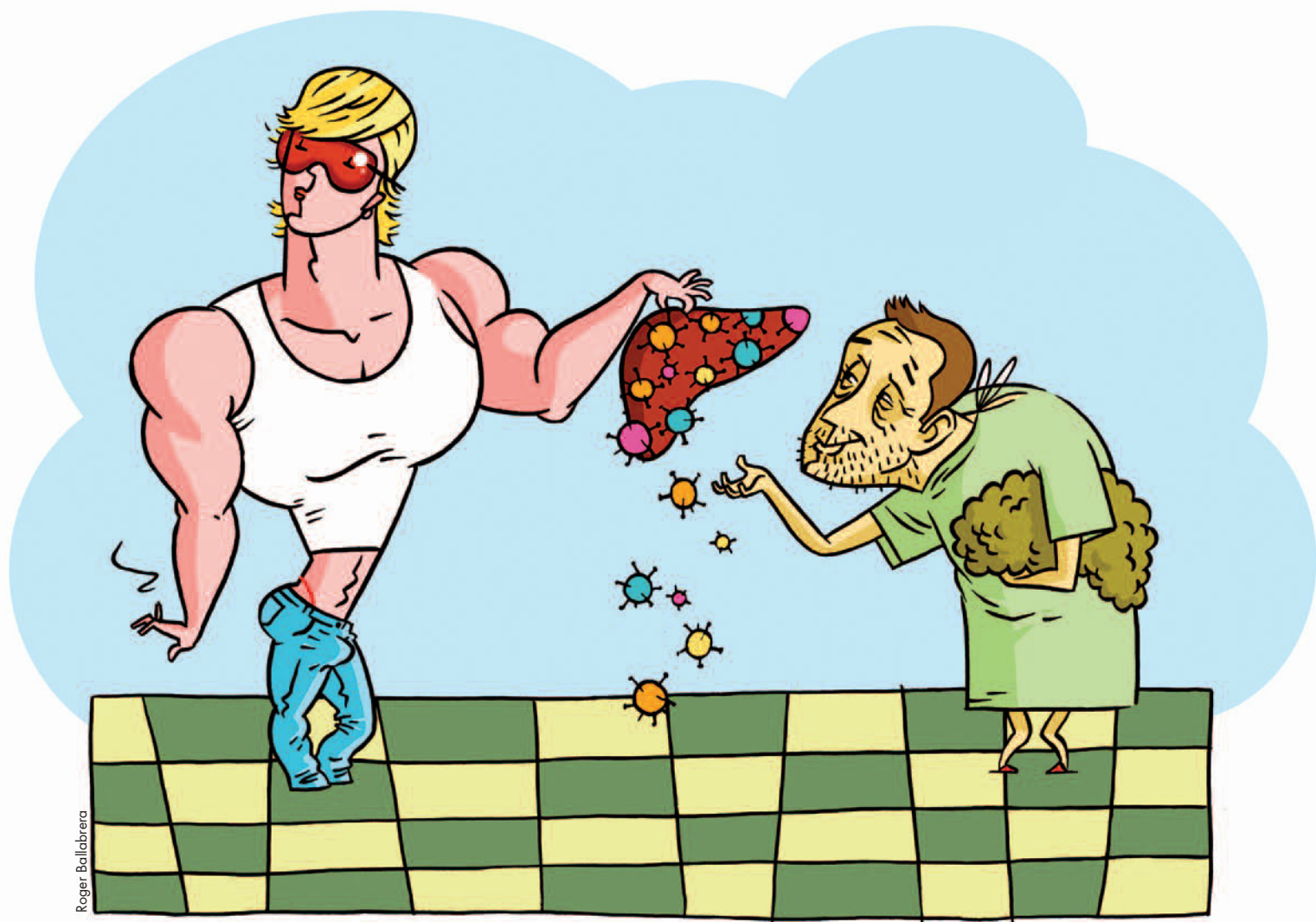


Donantes de órganos sólidos con marcadores víricos B y C positivos

RAFAEL BÁRCENA MARUGÁN
Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.



Puntos clave

- Los donantes hepáticos con anti-HBc positivo transmiten la infección por VHB a sus receptores en la mayoría de los casos.
- La profilaxis con gammaglobulina anti-HB y/o lamivudina postrasplante es eficaz para impedir la transmisión.
- La presencia de anti-HBc y/o anti-HBs en el receptor, por infección pasada o por vacunación frente a la hepatitis B, también protege de dicha transmisión, prácticamente en todos los casos.
- Los donantes anti-HBc positivos pueden utilizarse en receptores HBsAg positivos, o con marcadores de hepatitis B pasada, o vacunados con respuesta, e igualmente en receptores sin marcadores de la HB si se administra profilaxis postrasplante.
- Los donantes anti-VHC positivos pueden distribuirse entre receptores hepáticos anti-VHC positivos ARN positivos. No se deben utilizar para receptores anti-VHC negativos.

Bárcena R, Moraleda G, Moreno J, Martín MD, De Vicente E, Nuno J, et al. Prevention of de novo HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2070-4.

Resumen

La frecuencia de donantes de órganos con marcadores de infección pasada por VHB es muy alta y hace prácticamente imposible prescindir de estos donantes sin incrementar llamativamente la mortalidad en la lista de espera de trasplantes de órganos sólidos o la imposibilidad de recibir un riñón en caso necesario. La función de estos órganos es semejante a la de los órganos de donantes sin marcadores de HB, pero pueden transmitir la infección por VHB en el caso de trasplante hepático a un receptor sin marcadores de HB, por la presencia de formas progenómicas del VHB en los hepatocitos de estos injertos. El riesgo de transmisión de la infección por VHB por un hígado de donante anti-HBc positivo es prácticamente nulo, si el receptor tiene marcadores de infección pasada o ha sido vacunado frente al virus de la HB y ha presentado respuesta. Por lo tanto, los injertos anti-HBc positivos se deben distribuir en receptores HBsAg positivos, en los que siempre es necesaria la profilaxis postrasplante, o en receptores con infección pasada o vacunados con respuesta frente al VHB. En el caso en que se utilice en un paciente sin marcadores de VHB, es necesario utilizar profilaxis con gammaglobulina y lamivudina. Prácticamente no hay riesgo de transmisión en el caso de órganos sólidos diferentes del hígado, aunque es aconsejable utilizarlos en pacientes con infección pasada por VHB o vacunados. Por la menor prevalencia de donantes anti-VHC y la alta frecuencia de lesión en el caso de injertos hepáticos anti-VHC positivos, este tipo de injerto no se consideró útil durante años. El hecho de que la mayor parte de estos donantes son ARN del VHC positivos justifica la alta frecuencia de transmisión de infección por VHC a los receptores de cualquiera de sus órganos, la alta frecuencia del desarrollo de hepatitis postrasplante y la evolución a hepatopatía crónica severa, disminuyendo su supervivencia. Los datos obtenidos de la literatura médica demuestran también que estos injertos no influyen en el pronóstico inicial ni a medio plazo cuando se distribuyen a receptores de órganos sólidos ya infectados por el VHC y virémicos en el momento del trasplante, por lo que únicamente se pueden utilizar en receptores anti-VHC positivos y ARN del VHC positivos.

Donantes con marcadores de infección por virus de la hepatitis B previa

La presencia de anti-*hepatitis B core antigen* (antígeno core del virus de la hepatitis B [HBc]), con o sin anti-HBs, en ausencia de *hepatitis B surface antigen* (antígeno de superficie del virus de la hepatitis B o antígeno Australia [HBsAg]) en sujetos sin hepatopatía se ha considerado la resolución de una hepatitis pasada. No obstante, persisten pequeñas cantidades ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en el hígado y estos hígados

pueden transmitir una infección por virus B cuando se trasplantan a sujetos sin contacto previo con el VHB. La frecuencia de este tipo de donantes es superior al 25% en nuestro país^{1,2}, por lo que su exclusión originaría una disminución importante en el número de donantes y un aumento de la mortalidad en lista de espera. Este tipo de órganos son histológicamente normales, por lo que inicialmente y, si no se transmite la infección por VHB, son tan útiles como los injertos de pacientes sin marcadores serológicos de infección por el VHB. Aunque, lógicamente, no hay ningún estudio prospectivo controlado sobre el riesgo de contagio por injertos anti-HBc positivos con o sin anti-HBs, hay múltiples estudios retrospectivos, y alguno prospectivo no controlado, de series de casos que ofrecen certidumbre sobre el riesgo de transmisión de la infección y de la seguridad de uso si se distribuyen correctamente o se realiza profilaxis frente a la infección por VHB. Las conclusiones más relevantes de los datos publicados son:

1. Es seguro utilizar estos injertos en receptores de hígado HBsAg positivos si se realiza profilaxis con inmunoglobulina G anti-HB y lamivudina, práctica necesaria en estos receptores, aunque el injerto sea anti-HBc negativo³⁻⁵.
2. Diversos y amplios estudios retrospectivos han demostrado que la transmisión de la infección por VHB a través de injertos

Tabla 1. Posible distribución de órganos sólidos de donantes con anti-HBc positivos

Distribución de injertos hepáticos de donantes anti-HBc positivos

1. Receptor HBsAg positivo (profilaxis con gammaglobulina anti-HB y lamivudina)
2. Receptor anti-HBc positivo y anti-HBs positivo por infección por VHB pasada. No es necesario profilaxis
3. Receptores con anti-HBs positivo por vacunación frente al VHB. No es necesario profilaxis
4. Receptor sin anti-HBc y/o anti-HBs. En este caso, es necesario profilaxis con gammaglobulina intramuscular 1.000 U en fase anhepática, diaria 7 días, semanal un mes y mensual al menos 6 meses y, además, lamivudina 100 mg/día (protocolo de nuestro centro)

Distribución de otros órganos sólidos de donantes anti-HBc positivos

Estos injertos (riñón, pulmón y corazón) se procurará implantarlos en receptores con marcadores de infección pasada por VHB o vacunados con respuesta, aunque se pueden implantar en receptores sin marcadores de infección pasada por VHB o no vacunados

HB: hepatitis B; HBc: *hepatitis B core antigen* "antígeno core del virus de la hepatitis B"; HBsAg: *hepatitis B surface antigen* "antígeno de superficie del virus de la hepatitis B o antígeno Australia"; VHB: virus de la hepatitis B.

Tabla 2. Posible distribución de órganos sólidos de donantes anti-VHC positivos

Se implantarán únicamente en receptores anti-VHC positivos y ARN-VHC positivos, independientemente del órgano de que se trate

VHC: virus de la hepatitis C.

HBsAg negativos, anti-*hepatitis B core antigen* (antígeno del *core* del virus de la hepatitis B [HbcAg]) positivos, con o sin anti-HBs, a donantes sin marcadores serológicos de infección por VHB es muy frecuente, superior al 70% de los casos en la mayoría de las series^{1,2,4,6,7}. Estos estudios también muestran que los injertos únicamente anti-HBs positivos no transmiten la infección^{1,2,6}.

3. Varios estudios han demostrado que la presencia de anti-HBs en el receptor, bien por infección pasada, bien por respuesta a vacunación, protege de la transmisión de la infección por VHB^{1,2,6,8,9}. En un estudio realizado en nuestro centro, 23 injertos de donantes anti-HBc positivos se distribuyeron prospectivamente a 14 receptores vacunados y a 9 receptores con infección pasada por VHB. No se utilizó ninguna profilaxis con gammaglobulina ni lamivudina. El tiempo medio de seguimiento después del trasplante hepático fue de 46 meses. Sólo un paciente con anti-HBs por vacunación desarrolló una infección postrasplante, debido al desarrollo de una mutación del antígeno S del VHB, previamente no descrita, y que evade la vacunación frente a HB¹⁰. Este estudio confirma que no se produce infección en los receptores de injertos de donantes anti-HBc positivos si el receptor es portador de anti-HBs, bien por vacunación previa, bien por infección pasada, pero que aún así existe un mínimo riesgo de infección por el desarrollo de mutaciones en el gen S del VHB.

4. Múltiples estudios demuestran que la profilaxis con gammaglobulina anti-HB y el uso concomitante o aislado de lamivudina protege de la infección en caso de receptores sin marcadores de HB que reciben un injerto anti-HBc positivo^{5,9}.

5. Se debe vacunar frente a la HB a todos los candidatos a trasplante hepático, ya que casi el 50% responden¹¹.

Fruto de estas consideraciones, los injertos anti-HBc positivos se distribuirán preferentemente a receptores HBsAg positivos, en los que se utilizará profilaxis con gammaglobulina anti-HB y lamivudina, o a receptores HBsAg negativos con marcadores serológicos de HB (anti-HBc o anti-HBs, por infección pasada o por vacunación) y, en este caso, no se precisa administrar profilaxis. Igualmente, se puede utilizar en un receptor sin marcadores de HB pasada, pero, en este caso, se administrará profilaxis con gammaglobulina anti-HB y/o lamivudina. No hay datos consistentes sobre el tiempo necesario de esta profilaxis ni de si son necesarios ambos fármacos, aunque hay información, de series de casos, sobre que el uso de gammaglobulina durante el período peritrasplante y posteriormente sólo de lamivudina protege de la infección¹² (tabla 1).

El uso de injertos renales, cardíacos o pulmonares, de donantes con anti-HBc y anti-HBs o únicamente anti-HBc no origina, prácticamente nunca, infección *de novo*^{13,14}, aunque parece lógico que los injertos de donantes anti-HBc positivos se distribuyan a pacientes con marcadores por infección pasada o vacunación siempre que sea posible (tabla 1).

Injertos con marcadores de infección del virus de la hepatitis C

La frecuencia de injertos con marcadores del virus de la hepatitis (VHC) es, aproximadamente, del 1,4 al 2,6% en nuestro país¹⁵⁻¹⁸ y más del 70% de éstos son ARN positivos. Casi dos terceras partes de estos últimos tienen transaminasas elevadas y

afectación hepática en la biopsia, por lo que el número de donantes anti-VHC positivos, útiles como donantes hepáticos, no llega al 1% de los potenciales (entre 10 y 20 al año). Por ello, muchas unidades de trasplante no los consideran apropiados como donantes hepáticos.

En la actualidad, dada la escasez de injertos y los datos de la literatura médica, se aceptan como donantes de órganos para receptores que son anti-VHC positivos y ARN positivos.

En los escasos estudios publicados, todos ellos retrospectivos, se muestra que:

1. Dado que casi el 40% de los receptores hepáticos y más del 5% de los renales son VHC positivos es fácil encontrar receptores para estos donantes. En el caso de receptores de corazón o pulmón, el porcentaje de pacientes con anti-VHC positivos es cercano al 2%.

2. No se debe distribuir un injerto renal anti-VHC positivo a receptores anti-VHC negativos, pues determina un alto riesgo de infección y una mayor mortalidad a 1 y 5 años¹⁹. En el caso de receptores renales anti-VHC positivos, pero ARN negativos, en el momento del trasplante de un injerto anti-VHC positivo, es frecuente la reaparición del ARN, aunque no universal²⁰, por lo que tampoco se debe utilizar para receptores anti-VHC positivos ARN negativos. Tampoco se deben utilizar los injertos anti-VHC positivos en receptores de pulmón o corazón anti-VHC negativos, pues hay un alto riesgo de transmisión de la infección y casi el 50% desarrolla hepatitis severa y, de ellos, un grupo importante evolucionan a hepatopatía crónica severa del VHC a medio plazo^{14,21,22}. Por lo tanto sólo se utilizarán en receptores anti-VHC positivos ARN del VHC positivo. Podrían utilizarse en receptores sin anti-VHC en caso de trasplante cardíaco urgente. Se puede plantear su uso en pacientes en que el trasplante cardíaco se considere contraindicado por la edad, pero se presume un resultado aceptable médicamente²².

3. En receptores de trasplante hepático anti-VHC positivos ARN positivos, no se encontraron diferencias ni en la función del injerto ni en la incidencia del rechazo, ni en la supervivencia a corto y largo plazo, ni en la frecuencia ni severidad de la recidiva de la hepatitis, entre los que recibieron un injerto anti-VHC positivo y los que recibieron un injerto anti-VHC negativo²³⁻²⁶. Por lo tanto, los injertos hepáticos anti-VHC positivos ARN positivos o negativos pueden utilizarse en receptores anti-VHC positivos ARN positivos²⁷.

4. Hay muy pocos estudios sobre la interacción del virus del donante y receptor. No parece que haya recombinación genética ni interacciones entre las cuasiespecies del donante y el receptor²⁵. Aunque no hay datos concluyentes, un estudio indica que el genotipo del virus del donante se hace dominante y, en el caso de genotipo 2 en el donante, en algún caso esto ha permitido un tratamiento eficaz de la infección después del trasplante²³.

Otro estudio parece demostrar que el genotipo 1b y el 1b + 1a tiene alguna ventaja sobre el resto y se haría dominante si el receptor tiene otro genotipo²⁶. Este mismo estudio encontró una peor evolución en los pacientes que mantuvieron su virus que en los que fueron "colonizados". En conclusión, este tipo de injerto se puede utilizar en receptores anti-VHC positivos ARN positivos (tabla 2). No hay estudios sobre si estos pacientes responderían igual o no a un tratamiento con interferón pegilado y ribavirina de la recidiva postrasplante que los pacientes que reciben un injerto anti-VHC negativo.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

- Bárcena Marugán R, García Garzón S, López San Román A, Pena González E, Nasha R, Fernández Muñoz R, et al. Risk of hepatitis B virus transmission from hepatitis B core antibody-positive liver donors. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:125-8.
- Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdoba J, Rayón JM, Pastor M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl*. 2001;7:51-83.
- Joya-Vázquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, Demetris AJ, et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation*. 2002;73:1598-602.
- Dodson SF, Issa S, Araya V, Gayowski T, Pinna A, Eghtesad B, et al. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation*. 1997;64:1582-4.
- Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology*. 1997;113:1668-74.
- Donatario D, Roggen F, De Reyck C, et al. Use of anti-HBc positive allografts in adult liver transplantation: toward a safer way to expand the donor pool. *Transpl Int*. 2006;19:38-43.
- Bárcena Marugán R, García-Hoz F, Vázquez Romero M, Nash R, Mateos M, González Alonso R, et al. Prevention of de novo hepatitis B infection in liver allograft recipients with previous hepatitis B infection or hepatitis B vaccination. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2398-40.
- Roque-Afonso AM, Feray C, Samuel D, Simoneau D, Roche B, Emile JF, et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBc positive donors. *Gut*. 2002;50:95-9.
- Dodson SF, Bonham CA, Geller DA, Cacciarelli TV, Rakela J, Fung JJ. Prevention of de novo hepatitis B infection in recipients of hepatic allografts from anti-HBc positive donors. *Transplantation*. 1999;68:1058-61.
- Moraleda G, Bárcena R, Del Campo S, et al. De novo HBV infection caused by an anti-HBc positive donor in a vaccinated liver transplant recipient in spite of anti-HBs response. *Am J Transplant*. 2006;6:438-40.
- Domínguez M, Bárcena R, García M, López-Sanromán A, Nuno J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl*. 2000;6:440-2.
- Loss GE, Mason AL, Blazek J, Dick D, Lipscomb J, Guo L, et al. Transplantation of livers from HBcAb positive donors into HBcAb negative recipients: a strategy and preliminary results. *Clin Transplant*. 2001;Suppl 6:55-8.
- De Feo TM, Poli F, Mozzi F, Moretti MP, Scalapogna M; Collaborative Kidney, Liver and Heart North Italy Transplant Program Study Groups. Risk of transmission of hepatitis B virus from anti-HBc positive cadaveric organ donors: a collaborative study. *Transplant Proc*. 2005;37:1238-9.
- Eiras A, Sauleda S, Planelles D, Sedeno M, Ibarra A, Vesga MA, et al. HCV screening in blood donations using RT-PCR in mini-pool: the experience in Spain after routine use for 2 years. *Transfusion*. 2003;43:713-20.
- Suárez González A, Solís Sánchez G, Otero Guerra L, Viejo de la Guerra G, Álvarez Navascas C, García López R. Prevalence of immunity to hepatitis viruses in pregnant women from the health area of Gijón (Spain). *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:347-52.
- Sola R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jordi R, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:90-5.
- Riestra S, Fernández E, Leiva P, García S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:465.
- Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ, Agodoa LY, Holtzmuller KC, Peters TG, et al. Donor hepatitis C seropositivity: clinical correlates and effect on early graft and patient survival in adult cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2974-82.
- Veroux P, Veroux M, Puliatti C, Cappello D, Macarone M, Gagliano M, et al. Transplantation from hepatitis C virus-positive donors into hepatitis C virus-positive recipients: a safe way to expand the donor pool? *Transplant Proc*. 2005;37:2571-3.
- File E, Mehra M, Nair S, Dumas-Hicks D, Perrillo R. Allograft transmission of hepatitis C virus infection from infected donors in cardiac transplantation. *Transplantation*. 2003;76:1096-100.
- Marelli D, Bresson J, Laks H, Kubak B, Fonarow G, Tsai FC, et al. Hepatitis C-positive donors in heart transplantation. *Am J Transplant*. 2002;2:443-7.
- Hartwig MG, Patel V, Palmer SM, Cantu E, Appel JZ, Messier RH, et al. Hepatitis B core antibody positive donors as a safe and effective therapeutic option to increase available organs for lung transplantation. *Transplantation*. 2005;80:320-5.
- Ricchiuti A, Brunati A, Mirabella S, Pierini A, Franchello A, Salizzoni M. Use of hepatitis C virus-positive grafts in liver transplantation: a single-centre experience. *Transplant Proc*. 2005;37:2569-7.
- Saab S, Ghobrial RM, Ibrahim AB, Kunder G, Durazo F, Han S, et al. Hepatitis C positive grafts may be used in orthotopic liver transplantation: a matched analysis. *Am J Transplant*. 2003;3:1167-72.
- Fan X, Lang DM, Xu Y, Lyra AC, Yusim K, Everhart JE, et al. Liver transplantation with hepatitis C virus-infected graft: interaction between donor and recipient viral strains. *Hepatology*. 2003;38:25-33.
- Velidedeoglu E, Desai NM, Campos L, Olthoff KM, Shaked A, Nunes F, et al. The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation*. 2002;73:582-7.
- Laskus T, Wang LF, Rakela J, Vargas H, Pinna AD, Tsamandas AC, et al. Dynamic behavior of hepatitis C virus in chronically infected patients receiving liver graft from infected donors. *Virology*. 1996;220:171-6.