



RECEPTOR DE RIESGO

Receptores positivos para el virus de la hepatitis C de donantes positivos para el virus de la hepatitis C

Francisco Sánchez-Bueno*, Pablo Ramírez, Ricardo Robles y Pascual Parrilla

Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de trasplante hepático (TH) en España, y constituye el 30-50% de los trasplantes en la mayoría de los centros. En los próximos años, aumentará la proporción de individuos con cirrosis por el VHC que precisan un TH, debido a la prevalencia elevada de la infección en la población general, a la tasa elevada de recidiva en el injerto en los pacientes que ya han sido trasplantados, y a la falta de fármacos antivirales efectivos^{1,2}.

En España, se realizan más de 1.000 TH al año (fig. 1) y ocupa el primer lugar en cuanto a la donación de órganos de cadáver (fig. 2)³. Sin embargo, el incremento de pacientes en lista de espera de TH y la escasez de órganos para trasplante conlleva a que el porcentaje de fallecimientos en espera de un injerto hepático oscile entre un 8 y un 10%³ (fig. 3). En este contexto, al inicio de la década de 1990, se planteó la posibilidad de utilizar hígados donantes de pacientes con serología positiva del VHC para receptores en estadios terminales de enfermedad hepática por el VHC, con o sin hepatocarcinoma asociado, e incluso para retrasplante hepático de receptores con VHC+. Hasta ese momento, la serología positiva para el VHC en los donantes de órganos era una contraindicación absoluta en la obtención de injertos hepáticos⁴.

En esta revisión nos planteamos 3 preguntas: a) ¿hay diferencias en la evolución clínica de los pacientes trasplantados con cirrosis VHC (+) con donantes VHC (+) o VHC (-)?; b) ¿cómo elegimos a los donantes VHC (+)?, y c) ¿cuál es el potencial de esta fuente de obtención de órganos?

Evolución clínica de pacientes trasplantados con hígados de donantes con el VHC positivo

Inicialmente, en la década de 1990, había una gran controversia respecto a si la utilización de donantes infectados por el VHC (+) incrementaba el riesgo de una recidiva histológica más agresiva en el hígado receptor, comparado con los injertos recibidos de donantes infectados por el VHC (-). En el año 1993, aparecieron las primeras publicaciones que indicaban que este riesgo no existía⁵⁻⁷. En 1995, un nuevo grupo clínico utilizó donantes infectados por el VHC (+) en receptores hepáticos⁸. En 1998, Testa et al⁹ analizaron a una serie de 137 pacientes trasplantados VHC (+), de los que 115 recibieron un injerto VHC (-) y los 22 restantes, un injerto VHC (+). La edad media de los donantes VHC (-) fue de 47,1 años (rango, 13-67 años) frente a 48,2 años (rango, 18-61 años) de los donantes VHC (+). En los 22 injertos VHC (+) se realizó una biopsia pretrasplante en la que se observó un patrón normal en 12 casos, un infiltrado linfocitario inespecífico en 7 casos y en los 3 casos restantes, una hepatitis crónica activa. Despues de un seguimiento medio de 40 meses (rango, 12-58 meses) no había recurrencia en 10 injertos de donantes VHC (+). La recurrencia fue del 54,5% de los injertos VHC (+), mientras que fue del 41,7% en los injertos VHC (-). La supervivencia a los 4 años del injerto y del paciente en los hígados de donantes VHC (+) fue del 71,9 y el 83,9%,

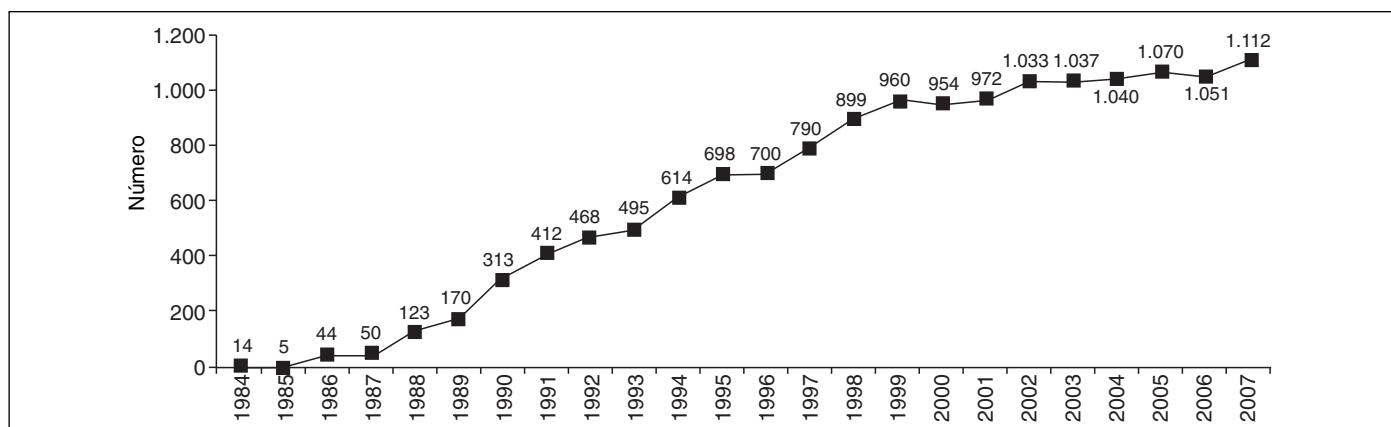


Figura 1. Número de trasplantes hepáticos realizados en España entre 1984 y 2007. Datos aportados por la Organización Nacional de Trasplantes³.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sbueno@um.es (F. Sánchez-Bueno).

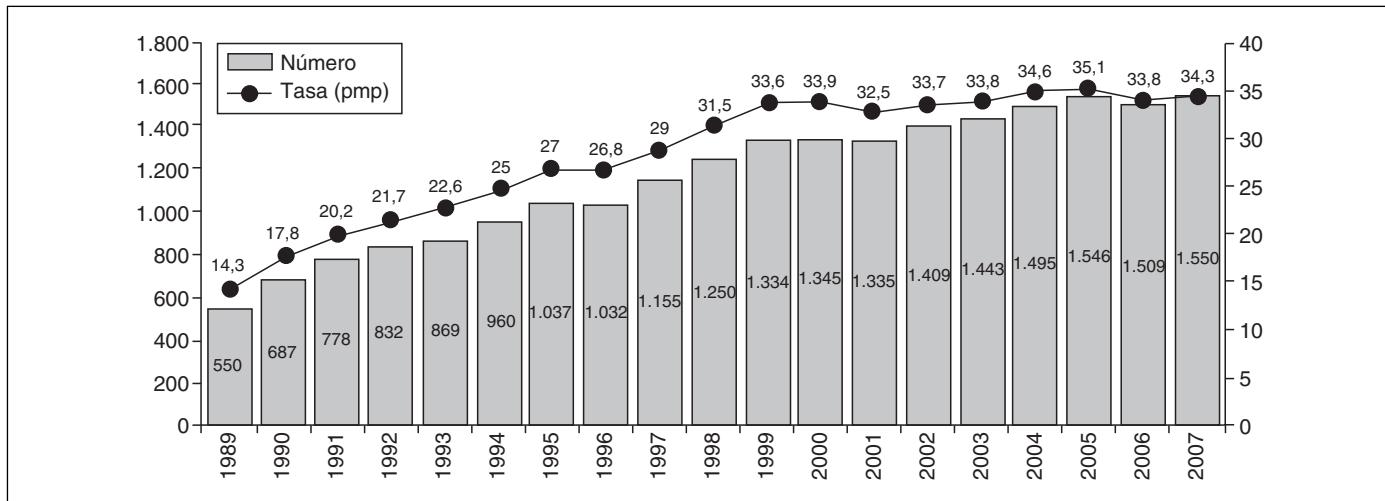


Figura 2. Número de donantes de órganos obtenidos en España entre 1984 y 2007. Datos aportados por la Organización Nacional de Trasplantes³. pmp: por millón de población.

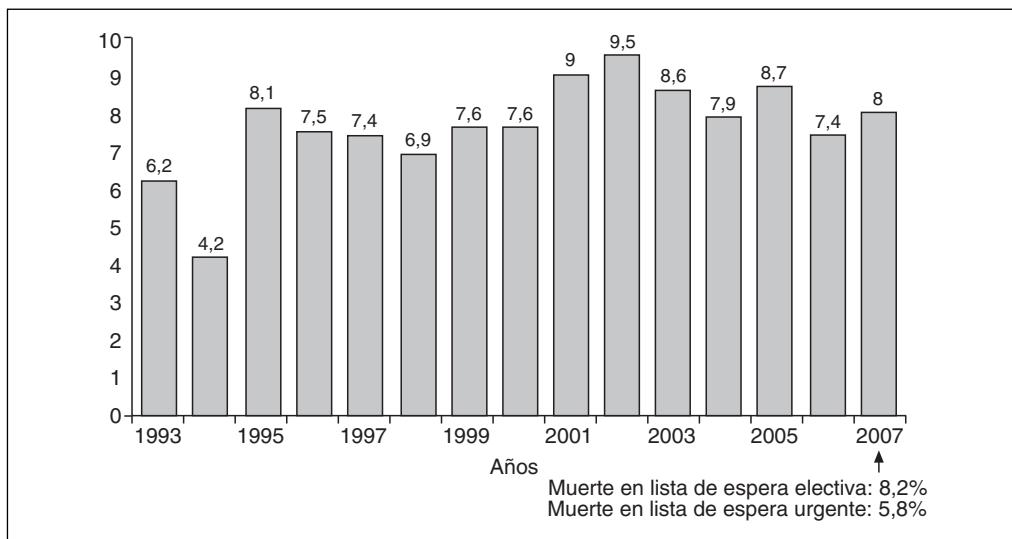


Figura 3. Porcentaje de fallecimientos en espera de un trasplante de hígado. Datos aportados por la Organización Nacional de Trasplantes³.

respectivamente. Por el contrario, en los hígados de donantes VHC (-) fue del 76,2 y el 79,1%, sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Con estos resultados, y siempre que haya un consentimiento del paciente, este grupo de trasplante adjudica injertos VHC (+) en el 30% de los receptores VHC (+).

En 1999, Vargas et al¹⁰ realizaron un estudio comparativo entre 169 trasplantes con injertos VHC (-) frente a 23 trasplantes con injertos VHC (+). En su experiencia, se observa un índice de recurrencia menor de hepatitis C en el grupo de injertos VHC (+), aunque sin diferencias estadísticamente significativas (el 21% en el grupo de VHC [+]) frente al 23% al año y 47% en el grupo de VHC [+]) frente a 64% a los 5 años, respectivamente). Además, señalaron que los injertos con VHC (+) en los que predominaba el genotipo del donante, tendían a desarrollar menor recurrencia. La supervivencia actuarial en ambos grupos fue similar (el 89% en el grupo de VHC [-] frente al 88% al año y el 72% en el grupo de VHC [+]) frente al 73% a los 5 años, respectivamente). De acuerdo con los resultados obtenidos, propusieron que los injertos VHC (+) se utilizaran, de forma selectiva, en receptores VHC (+), con lo cual se incrementa el *pool* de donantes cadáver.

En 2001, Marroquin et al¹¹ estudiaron a una serie de 2.923 trasplantes VHC (+) de los que el 3% (96 pacientes) recibió injertos VHC (+) y el 97% restante (2.827 pacientes), injertos VHC (-). En el primer grupo, el 8,3% de los pacientes tenía asociado un carcinoma hepato-

celular frente al 3,1% de los pacientes del segundo grupo. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en lo referente a disfunción primaria del injerto, episodios de infección, rechazo agudo, rechazo crónico y recurrencia. El seguimiento medio en los donantes VHC (+) fue de 1.023 frente a 1.123 días en los injertos VHC (-). Si se compara la supervivencia del paciente a los 2 años, se encuentra que los donantes VHC (+) tienen una supervivencia mejor (el 90 frente al 77%, respectivamente) que los donantes VHC (-). En este período, falleció sólo el 10% de los donantes VHC (+) frente al 23% del grupo de donantes VHC (-). Con el fin de mejorar la utilización de injertos VHC (+), los autores consideraron esencial realizar una biopsia pretrasplante, excluidos los injertos que tuvieran esteatosis y/o fibrosis. Además, indicaron que puede ser útil un tratamiento antiviral postrasplante, con el fin de disminuir la recurrencia histológica.

En 2001, Ghobrial et al¹² publicaron su amplia experiencia en el TH de receptores VHC (+), en la que compararon a 59 pacientes que recibieron injertos VHC (+) con 419 pacientes trasplantados con injertos VHC (-), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.

En 2002, Velideleoglu et al¹³ llevaron a cabo 2 estudios retrospectivos: por un lado, compararon una serie de 13 injertos VHC (+) frente a 103 injertos VHC (-) trasplantados en su hospital y, por el

Tabla 1

Diferentes series de trasplantes de hígado con injertos VHC (+) y VHC (-)

| Referencia | Pacientes (n) | | Supervivencia de los pacientes (%) | | Seguimiento |
|---|---------------|---------|------------------------------------|---------|-----------------|
| | VHC (+) | VHC (-) | VHC (+) | VHC (-) | |
| Sheiner et al ⁵ (1993) | 10 | — | 83 | — | Media 7,6 meses |
| Testa et al ⁹ (1998) | 22 | 115 | 84 | 79 | 4 años |
| Vargas et al ¹⁰ (1999) | 23 | 169 | 89 | 88 | 1 año |
| Marroquin et al ¹¹ (2001) | 96 | 22.827 | 90 | 77 | 2 años |
| Velidedeoglu et al ¹³ (2002) | 13 | 103 | 69 | 80 | 1 año |
| Saab et al ¹⁵ (2003) | 59 | 59 | 69 | 61 | 5 años |
| | | | 76 | 88 | 1 año |
| | | | 64 | 60 | 5 años |

VHC: virus de la hepatitis C.

otro, a través de la UNOS (United Network for Organ Sharing), analizaron una serie de 13.083 trasplantes separados en 4 grupos: *a*) donantes VHC (-) en 7.811 receptores VHC (-); *b*) donantes VHC (-) en 5.053 receptores VHC (+); *c*) donantes VHC (+) en 190 receptores VHC (+), y *d*) donantes VHC (+) en 29 receptores VHC (-). Al analizar la recurrencia en el receptor, no encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos de injertos y la supervivencia de los injertos fue similar en ambos grupos. Únicamente en el análisis multivariante de la serie de la UNOS encontraron que, en la supervivencia del injerto, el único factor predictivo independiente es la positividad del VHC en el receptor.

En 2003, Saab et al¹⁴ publicaron su experiencia con injertos VHC (+) (n = 27) y con injertos portadores de anticuerpos *core* positivo del virus de la hepatitis B (VHB) (HBcAb [+]) con anticuerpos del VHC (n = 22). La supervivencia a los 5 años en los pacientes con injertos VHC (+) era del 89%, mientras que en los pacientes con injertos HBcAb (+)/VHC (+) era del 74%, respectivamente, sin que se hallaran diferencias estadísticamente significativas con los pacientes que recibían injertos sin infección por el VHC y/o VHB. En cuanto a la recurrencia de la hepatitis C, no había diferencias estadísticamente significativas al año y a los 5 años en los injertos VHC (+) e injertos HBcAb (+)/VHC (+), respectivamente. A partir de sus resultados, consideraron que los injertos con serología HBcAb (+)/VHC (+) pueden incrementar el conjunto de donantes para los receptores con VHC (+) en fase terminal. Estos mismos autores¹⁵ publicaron una serie más amplia de injertos VHC (+) (n = 59) en receptores VHC (+), en la que corroboraron los excelentes resultados obtenidos previamente (tabla 1).

En 2004, Baccaran et al¹⁶ publicaron una serie de 62 injertos VHC (+) separados en 2 grupos, en función de la edad del donante (mayor o menor de 65 años), y los compararon con 167 injertos VHC (-) en receptores VHC (+). En su serie, los injertos de donantes mayores de 65 años tenían una supervivencia peor que en los obtenidos de donantes menores de 65 años. Por tanto, demostraron que la edad del donante es un factor predictivo independiente en la evolución clínica del injerto y recomendaban utilizar los injertos de donantes másos en receptores VHC (-).

En 2006, Khapra et al¹⁷ publicaron una serie de 619 trasplantes de hígado realizados en receptores VHC (+), de los que 39 injertos eran VHC (+). Separaron los injertos en función de la edad del donante (mayor o menor de 50 años) y del grado de fibrosis observado por biopsia pretrasplante. En su experiencia, demostraron que los injertos de donantes mayores de 50 años tenían una supervivencia peor, ya que desarrollaban fibrosis de forma temprana, lo que conllevaba la pérdida del injerto. Por tanto, recomendaban que en los receptores VHC (+) no se utilizaran los injertos procedentes de donantes mayores de 50 años.

En 2006, nuestro grupo de trabajo¹⁸ publicó una serie de 142 TH en receptores VHC (+) y en el análisis multivariante se demostró que la edad del donante es un factor predictivo independiente en la evolución clínica del injerto. El uso de injertos procedentes de donantes másos se asocia con una tasa mayor de hepatitis C recurrente.

**Figura 4.** Hígado con aspecto macroscópico normal.

En nuestro grupo, utilizamos a 13 donantes con VHC (+), con una edad media de 48,6 años (rango, 25-73 años) en receptores VHC (+), y no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la recurrencia histológica de la enfermedad, ni a la supervivencia del injerto y del paciente al año y a los 5 años, respectivamente, con los donantes VHC (-).

¿Cómo elegimos a los donantes VHC positivos?

A la hora de elegir un injerto VHC (+), es esencial realizar una valoración clínica previa y una valoración quirúrgica, en el campo operatorio. En la valoración clínica, es importante que la edad del donante sea inferior a 50 años, que tenga un período corto de serología positiva para el VHC, que en la analítica previa las enzimas de citolisis hepática (transaminasa glutamicoxalacética, transaminasa glutámico pirúvica) sean normales o poco elevadas y que en la ecografía hepática no haya hallazgos ecográficos patológicos. Respecto a la valoración realizada en el campo operatorio, es fundamental el aspecto macroscópico del hígado donante (fig. 4). En estos donantes, es esencial realizar una biopsia hepática intraoperatoria, antes de la implantación del injerto en el receptor VHC (+). Las biopsias suelen evaluarse con el método de Ishak et al¹⁹, en el que se analiza el grado de fibrosis y la actividad necroinflamatoria del parénquima hepático. El estadio de fibrosis se determina según una escala del 0 (sin fibrosis) al 6 (cirrosis probable o definitiva). La actividad necroinflamatoria se analiza con una escala del 0 (ninguna) al 4 (actividad grave). Es prioritario que en la biopsia no haya fibrosis y que la actividad necroinflamatoria no sea superior a 2 (fig. 5).

En nuestro grupo, realizamos una evaluación clínica minuciosa de cada uno de los donantes, una ecografía preoperatoria y, después de la laparotomía, una biopsia hepática en cada uno de los donantes. En la biopsia hepática encontramos una mínima inflamación en 3 casos y no hubo fibrosis en ningún injerto.

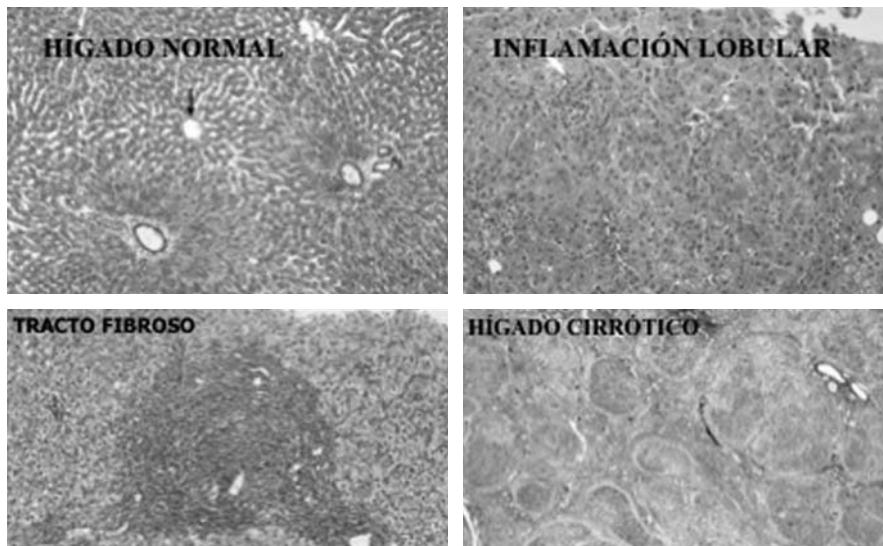


Figura 5. Estadios evolutivos histológicos del parénquima hepático.

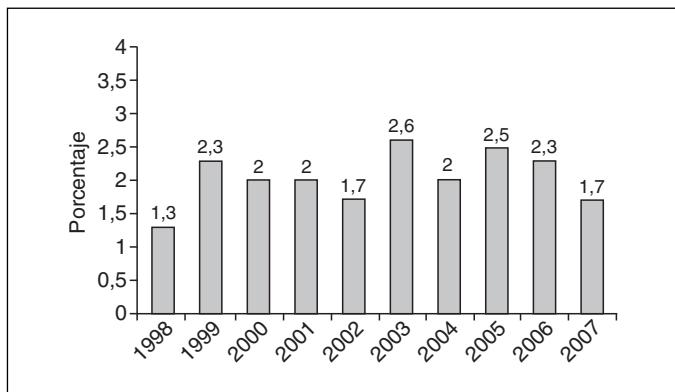


Figura 6. Prevalencia anti-virus de la hepatitis C (VHC) en los donantes de órganos en España en el período 1998-2007. Datos aportados por la Organización Nacional de Trasplantes³.

¿Cuál es el potencial de esta fuente de obtención de órganos?

Según los datos facilitados por la Organización Nacional de Trasplantes³, en el año 2007 se registraron en España 1.550 donantes reales de órganos sólidos, con una tasa por millón de población de 34,3. En 188 de los 1.550 donantes no se obtuvo ningún órgano, por lo que la tasa de donantes efectivos por millón de población es de 30,1 (1.362 donantes efectivos). La prevalencia de positividad para anti-VHC en donantes de órganos fue del 2,5% (38 de 1.546 donantes) en el año 2005; del 2,3% (34 de 1.509 donantes) en el año 2006, y del 1,7% (26 de 1.550 donantes) en el año 2007, respectivamente (fig. 6).

Según lo expuesto, la utilización de donantes con VHC (+) en receptores hepáticos con VHC (+) permite unos resultados clínicos similares a los obtenidos con donantes VHC (-) y, de este modo, podemos incrementar el conjunto de injertos hepáticos e incrementar el número de trasplantes entre 25 y 40 cada año.

Bibliografía

- Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F, and International Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the first International Liver Transplantation Society Expert Panel Consensus Conference on Liver Transplantation and Hepatitis C. Liver Transplantation. 2003;9 Suppl 3:S1-9.
- Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. Liver Transplantation. 2003;9 Suppl 3:S28-34.
- Memoria de la Organización Nacional de Trasplantes. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
- Sánchez-Bueno F, Ramírez P, Robles R, Parrilla P. Cirugía del donante. Extracción multiorgánica. En «Trasplante Hepático». Eds. Joaquín Berenguer y Pascual Parrilla. ELBA S.A. Madrid, 1999, págs. 115-122.
- Sheiner PA, Mor E, Schwartz ME, Millar CM. Use of hepatitis C positive donors in liver transplantation. Transplant Proc. 1993;25:3071.
- Aswad S, Obispo E, Méndez RG, Méndez R. HCV+ donors: should they be used for organ transplantation. Transplant Proc. 1993;25:3072.
- Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RI, Anan S, Sayre KR, Johnson PJ, et al. Liver disease and HCV infection after transplantation of organs from hepatitis C antibody positive donors. Transplant Proc. 1993;25:1458-9.
- Mulligan DC, Goldstein RM, Crippin JS, Abouljoud MS, Levy MF, Husberg BS, et al. Use of antihepatitis C virus seropositive organs in liver transplantation. Transplant Proc. 1995;27:1204-5.
- Testa G, Goldstein RM, Netto G, Abbasoglu O, Brooks BK, Levy MF, et al. Long-term outcome of patients transplanted with livers from hepatitis C-positive donors. Transplantation. 1998;65:925-9.
- Vargas HE, Laskus T, Wang LF, Lee R, Radkowski M, Dodson F, et al. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus infected patients who received hepatitis C virus-infected grafts. Gastroenterology. 1999;117:149-53.
- Marroquin CE, Marino G, Kuo PC, Plotkin JS, Rustgi VK, Lu AD, et al. Transplantation of hepatitis C-positive livers in hepatitis C-positive patients is equivalent to transplanting hepatitis C-negative livers. Liver Transplant. 2001;7:762-8.
- Ghobrial R, Steadman R, Gornbein J, Lassman C, Holt C, Chen P, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: Analysis of factors determining outcome in over 500 patients. Ann Surg. 2001;234:384-94.
- Velideoglu 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.
- Saab S, Chang AJ, Comulada S, Geevarghese SK, Anselmo RD, Durazo F, et al. Outcomes of hepatitis C-and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation. Liver Transplantation. 2003;9:1053-61.
- 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 Transplantation. 2003;3:1167-72.
- Baccarini U, Adani GL, Toniutto P, Sainz M, Lorenzin D, Viale G, et al. Liver transplantation from old donors into HCV and non-HCV recipients. Transplant Proc. 2004;36:527-8.
- Khapra AP, Agarwal K, Fiel MI, Kontorinis N, Hossain S, Emre S, Schiano T. Impact of donor age on survival and fibrosis progression in patients with hepatitis C undergoing liver transplantation using HCV+ allografts. Liver Transplantation. 2006;12:1496-503.
- Sánchez-Bueno F, Ortiz ML, Bermejo J, Miras M, Pons JA, Ramírez P, et al. Prognostic factors for hepatitis C recurrence in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Transplant Immunology. 2006;17:47-50.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, de Groot J, Gudat F, et al. Histologic grading and staging of chronic hepatitis J Hepatol. 1995;22:696-9.