



Capítulo 46.4

Hepatopatía postrasplante renal

José María Morales Cerdán, Beatriz Domínguez Gil,
Amado Andrés Belmonte, Josep Maria Campistol Planas,
Gregorio Castellano Tortajada, Francisco Colina Ruiz-Delgado

- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. ENFERMEDAD HEPÁTICA AGUDA**
 - 2.1. Hepatitis aguda vírica
 - 2.2. Toxicidad por fármacos
- 3. ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA**
 - 3.1. Hepatitis crónica B
 - 3.2. Hepatitis crónica C
 - 3.3. Hepatitis crónica E
 - 3.4. Hipertensión portal
 - 3.5. Hemosiderosis
 - 3.6. Neoplasias
- 4. MEDIDAS PREVENTIVAS**
- 5. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

1. INTRODUCCIÓN

La prevalencia de las hepatopatías en los enfermos con trasplante renal oscila entre el 9 y el 34%, y es la hepatitis vírica la causa más importante. La importancia clínica de esta complicación postrasplante depende del agente etiológico, la historia previa en diálisis y el tratamiento inmunosupresor. En la mayoría de las series, la enfermedad hepática crónica representa la cuarta causa de muerte a medio plazo (5 años) en los pacientes con trasplante renal funcionante.

En este capítulo dividiremos las complicaciones hepáticas en agudas y crónicas, tal como se presentan en la clínica.

2. ENFERMEDAD HEPÁTICA AGUDA

La disfunción hepática aguda después del trasplante renal está causada fundamentalmente por los agentes víricos y por la toxicidad por fármacos.

2.1. Hepatitis aguda vírica

La hepatitis aguda se define como *un aumento de las concentraciones de transaminasas*, fundamentalmente la glutamicopirúvica (GPT), tres veces mayores de los límites normales en dos determinaciones consecutivas, en al menos tres días diferentes, en ausencia de cualquier otra causa de enfermedad hepática. Es infrecuente, pero ocasionalmente puede ser grave.

2.1.1. Hepatitis A

Es infrecuente. La presencia de anticuerpos anti-IgM del virus de la hepatitis A (VHA) es diagnóstica de la enfermedad. La IgM anti-VHA persiste siempre y confiere una verdadera inmunidad.

2.1.2. Hepatitis B

Es infrecuente en nuestro medio y en general autolimitada, aunque excepcionalmente el paciente puede fallecer por hepatitis fulminante. Con más frecuencia evoluciona hacia la cronicidad. Lo más característico es que la negativización del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (VHB) sólo ocurre en el 1% de los casos, mientras que en los pacientes en diálisis ocurre en el 20% y en la población general, en el 85%. La sobreinfección por el virus delta (VHD) causa una enfermedad hepática grave.

2.1.3. Hepatitis C

La hepatitis aguda por el virus de la hepatitis C (VHC) es infrecuente tras el trasplante renal. El diagnóstico se basa en la presencia de anticuerpos anti-VHC positivos (ELISA2/3) con demostración del ácido ribonucleico (ARN) del VHC en el suero, que precede a veces a la presencia de los anticuerpos anti-VHC. Diversos autores han descrito episodios de hepatitis aguda por VHC en pacientes seronegativos que recibieron un riñón de un donante VHC positivo. Normalmente el episodio agudo es autolimitado, aunque alrededor del 60% progresan a la cronicidad, y excepcionalmente algunos pueden desarrollar el cuadro grave denominado hepatitis fibrosante colostática, que debe tratarse con interferón.

2.1.4. Hepatitis E

La hepatitis aguda por virus de la hepatitis E (VHE) es desconocida en nuestro medio, pero en países en vías de desarrollo es relativamente frecuente, y es la contaminación fecal del agua o la comida el foco fundamental para su diseminación. Produce un cuadro de hepatitis aguda clásico, generalmente autolimitado, aunque algunos enfermos pueden necesitar un trasplante hepático.

2.1.5. Hepatitis por citomegalovirus

Aparece en el contexto de una infección por citomegalovirus. A menudo es un proceso autolimitado con un pronóstico benigno. Únicamente cuando la infección es grave y generalizada la hepatitis puede ser muy grave, ya que si además existen infecciones por gérmenes oportunistas, puede producirse la muerte por insuficiencia hepática. La profilaxis y el tratamiento con ganciclovir/valganciclovir han disminuido su comorbilidad.

2.1.6. Hepatitis por el virus del herpes simple

Aparece raramente cuando existe infección diseminada por el virus del herpes (herpes simple mucocutáneo grave). Se inicia con fiebre e insuficiencia hepática fulminante. El tratamiento indicado es la administración de aciclovir.

2.1.7. Hepatitis por virus de la varicela-zóster

La varicela es excepcional en enfermos con trasplante renal, pero puede ser muy grave en pacientes inmunodeprimidos. La hepatitis por virus de la varicela-zóster aparece en caso de infección generalizada. El tratamiento con aciclovir es efectivo para prevenir la progresión de la enfermedad.

2.1.8. Hepatitis por virus de Epstein-Barr

La infección por virus de Epstein-Barr sólo de forma excepcional es grave, con fiebre, linfadenopatía y afectación multiorgánica grave, que puede incluir hepatitis y conducir a la muerte. El tratamiento con aciclovir también es efectivo. En general, la hepatitis aguda remite cuando el paciente se recupera de la infección. Algunos pacientes pueden desarrollar linfomas malignos, monoclonales o policlonales, como complicación tardía de la enfermedad.

2.2. Toxicidad por fármacos

En los pacientes que han recibido un trasplante renal todos los fármacos son potencialmente tóxicos para el hígado, en especial α -metildopa, isoniazida, alopurinol, nitrofurantoína y sulfamidas. Describiremos a continuación la toxicidad hepática debida a los fármacos inmunosupresores.

2.2.1. Hepatotoxicidad por azatioprina

Algunos pacientes pueden presentar durante el primer mes tras el trasplante un episodio de colostasis intrahepática dependiente de la dosis (normalmente >2 mg/kg/día), asociado a un incremento moderado de las cifras de transaminasas. También puede presentarse con dosis más bajas si existe una enfermedad hepática subyacente. Puede aparecer muy excepcionalmente colostasis progresiva e irreversible a pesar de la suspensión de la azatioprina, con el desarrollo de insuficiencia hepática en pocas semanas. Histológicamente se evidencia fibrosis portal y periportal junto con lesiones hepatocitarias y colostasis. Patogénicamente este síndrome se considera una reacción de hipersensibilidad a la azatioprina o bien una reacción idiosincrásica.

2.2.2. Hepatotoxicidad por ciclosporina/tacrolimus

Se caracteriza por hiperbilirrubinemia leve junto con pequeñas elevaciones de la fosfatasa alcalina y de la γ -glutamyltranspeptidasa (GGT) con cifras de transaminasas normales o mínimamente elevadas. Casi siempre se acompaña de niveles altos de ciclosporina/tacrolimus y en general remite con la disminución de la dosis de los fármacos anticalcineurínicos. Por tanto, la ciclosporina y el tacrolimus inducen un síndrome colostático reversible, dependiente de la dosis, que no tiene significación clínica. Esta alteración es muy infrecuente en este momento, en el que se utilizan dosis más bajas asociados a mofetil micofenolato. Las biopsias hepáticas practicadas durante el episodio de colostasis no demuestran cambios histológicos, pero con dosis superiores a 15 mg/kg/día de ciclosporina se ha descrito la presencia de necrosis centrolobulillar e insuficiencia hepática. Si existiese enfermedad hepática crónica, este cuadro puede manifestarse con dosis bajas, en cuyo caso puede haber una disminución del aclaramiento metabólico de los fármacos que se manifiesta con niveles elevados de ciclosporina/tacrolimus.

3. ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

3.1. Hepatitis crónica B

Gracias a la política de vacunación en enfermos en prediálisis-diálisis y al aislamiento de los pacientes AgHBs positivo, el número de pacientes AgHBs positivo que se trasplantan hoy día es pequeño (v. cap. 30).

Previamente al trasplante, debe determinarse en todos los pacientes la serología del VHB (v. cap. 41). En la mayoría de los pacientes trasplantados renales la hepatitis B evoluciona hacia la cronicidad. El curso clínico suele ser asintomático, con moderada elevación de las transaminasas y empeoramiento histológico de las lesiones hepáticas. El nivel de transaminasas no es un marcador sensible de la lesión hepática.

El riesgo de enfermedad hepática fatal (generalmente con el desarrollo de una hepatitis fibrosante colostática) está incrementado en caso de lesión histológica grave y marcadores positivos de replicación activa vírica: ácido desoxirribonucleico (ADN) polimerasa o AgHBe. Por tanto, antes del trasplante es recomendable determinar estos marcadores y realizar una biopsia hepática. Además, el pronóstico de la infección por el VHB es claramente peor si se adquiere después del trasplante que si se adquiere estando en diálisis.

La infección se asocia a una disminución de la supervivencia del paciente a largo plazo y, en el seno de enfermedad hepática crónica, es la principal causa de muerte. También puede desarrollarse a largo plazo un hepatocar-

cinoma. Dado que los pacientes presentan menos rechazos que los pacientes AgHBs negativos, no deben administrarse protocolos agresivos de inmunosupresión, a menos que exista riesgo inmunológico elevado.

La evolución clínica de los pacientes urémicos AgHBs positivos que reciben un trasplante renal parece ser similar usando azatioprina, ciclosporina, tacrolimus o mofetil micofenolato, que pueden favorecer la replicación vírica de la misma manera.

El tratamiento de la hepatitis B con lamivudina ha cambiado la historia natural de la infección por VHB tras el trasplante renal. En un reciente metaanálisis que incluía 14 estudios, el aclaramiento medio del ADN VHB y AgHBe fue del 91 %. El problema son las resistencias a la lamivudina. En este sentido, el adefovir es útil, aunque la experiencia es limitada. El entecavir es otro antiviral que se ha utilizado en caso de resistencia a los anteriores. Otra medida que puede ser muy útil consiste en disminuir precozmente, en la medida de lo posible, el grado de inmunosupresión.

Desde el punto de vista práctico, la actitud que seguir en los pacientes AgHBs positivos en diálisis candidatos a trasplante puede ser la siguiente: si el paciente presenta una lesión grave, hepatitis crónica activa o cirrosis, debería valorarse la práctica de un doble trasplante hepatorenal. Si no tiene lesión grave hepática se puede trasplantar, siempre que no haya datos de replicación vírica (ADN polimerasa y/o AgHBe negativos). Si hubiera datos de replicación vírica el riesgo de hepatitis fulminante es alto, por lo que un tratamiento con lamivudina pretrasplante podría estar indicado. Incluso en el mejor de los casos (replicación vírica negativa y ausencia de lesiones graves), siempre hay que advertir al paciente de que existe riesgo de reactivación vírica tras el trasplante.

Estos pacientes pueden recibir un riñón de un donante AgHBs positivo, como recomiendan las Guías Europeas de Trasplante Renal (siempre que la legislación lo permita), pero es obligatorio descartar previamente la existencia de hepatitis delta (v. cap. 40). Esta sobreinfección puede conducir al desarrollo de enfermedad hepática grave en portadores AgHBs. Por último, la presencia de AgHBc en el donante no implica mayor peligro de reactivación de la hepatitis B después del trasplante renal.

3.2. Hepatitis crónica C

La infección por el VHC es la causa más común de hepatopatía crónica postrasplante. En la mayoría de los casos el paciente es portador del virus desde la etapa de diálisis, y sólo muy ocasionalmente la infección ha sido vehiculizada por el órgano trasplantado o se ha producido en el posoperatorio del trasplante. En todos los candidatos a trasplante debe determinarse

obligatoriamente la presencia de anticuerpos anti-VHC, y en los positivos el ARN del VHC en el suero (v. cap. 41).

La prevalencia de la VHC en los pacientes trasplantados ha disminuido en España de alrededor del 30% en 1990 hasta el 5-7% en los últimos años. Con los anticuerpos anti-VHC diagnosticamos la infección, pero la determinación del ARN vírico en el suero indica la presencia de infección activa. La desaparición de los anticuerpos después del trasplante es poco frecuente, y la positividad se mantiene a lo largo de los años. Además, en la mayoría de estos pacientes (alrededor del 90%), la determinación del ARN vírico en el suero es positiva.

El hecho más importante desde el punto de vista clínico es que el 40-50% de los pacientes con anticuerpos anti-VHC positivos tienen criterios de hepatopatía crónica. En general, la evolución clínica a corto plazo de la hepatitis C postrasplante no es complicada, pero se ha observado un aumento de la replicación vírica. Excepcionalmente puede apreciarse a corto plazo (menos de 3 años) una evolución fatal en enfermos que presentan colostasis grave (hepatitis fibrosante colostática).

La evolución clínica a largo plazo muestra que un 60% de los pacientes presenta hepatopatía crónica, y un 5-8% desarrollan una hepatopatía grave que requiere un trasplante hepático. Por el contrario, el 30-40% de los pacientes mantiene una bioquímica hepática normal. Algunos factores de riesgo para el desarrollo de hepatopatía grave son la hepatopatía pretrasplante, la ingesta de alcohol, el tiempo de trasplante, la presencia de AgHBc y el grado de inmunosupresión. Los distintos serotipos y los niveles de ARN vírico parecen no tener una influencia decisiva.

La histología hepática muestra en la mayoría de las series que la hepatitis crónica es común y la cirrosis, infrecuente. En biopsias iterativas se ha objetivado un empeoramiento de la enfermedad hepática (paso de hepatitis crónica persistente a activa, o de activa a cirrosis) en relación con la presencia en suero del ARN vírico y el grado de inmunosupresión. Sin embargo, en algunos pacientes la enfermedad hepática se mantiene estable, mostrando un patrón histológico y clínico sin progresión. Además, en los enfermos que depuran el virus (se convierten en ARN del VHC negativos) la evolución es buena. Curiosamente, la incidencia de hepatocarcinoma en nuestro medio es baja, y es mayor en la población asiática. En los pacientes que necesitan un trasplante hepático la infección VHC puede recaer de forma precoz (tercer o cuarto mes) y agresiva (hepatitis crónica y fibrosis hepática) en relación con el ARN vírico en el suero. El tratamiento en estos casos debe individualizarse.

En general, la hepatitis C después del trasplante renal tiene un impacto negativo en la supervivencia del paciente y también del injerto antes de los

10 años. Es importante destacar que la infección por VHC es un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto y para la muerte del paciente. La nefropatía crónica del injerto y la mortalidad cardiovascular son las principales causas de pérdida del injerto y de muerte, respectivamente.

Estos pacientes suelen tener una incidencia menor de rechazo agudo y mayor de infecciones graves, en comparación con los pacientes VHC negativos. Esto puede explicarse porque los VHC positivos tienen una inmunodeficiencia secundaria a la infección vírica (de modo análogo a las infecciones por virus de Epstein-Barr y citomegalovirus). Sin embargo, en la actualidad la mayoría de los pacientes VHC positivos que se trasplantan son retrasplantados e hiperinmunizados, lo que hace que el rechazo pueda ser mayor que en los VHC negativos. El tratamiento inmunosupresor debe ser el mismo que en los VHC negativos, si bien a largo plazo la minimización de la inmunosupresión puede ser mayor en caso de hepatopatía crónica.

En este momento no existe ningún tratamiento efectivo contra la hepatitis C en los pacientes trasplantados. El uso de interferón puede desencadenar en general un rechazo agudo y está contraindicado, salvo en los casos de hepatitis colostática fibrosante. El tratamiento con ribavirina o amantadina no ha sido eficaz. Así pues, no existe tratamiento postrasplante, y debe realizarse antes de recibir el injerto (v. cap. 41). En este sentido, las nuevas pautas pretrasplante con interferón pegilado y ribavirina ofrecen unos resultados muy esperanzadores.

En los pacientes en diálisis con anticuerpos VHC positivos es necesario realizar la determinación del ARN vírico por reacción en cadena de la polimerasa (PCR): si es ARN del VHC negativo debe ser incluido inmediatamente en la lista de espera para trasplante; si es positivo debería realizarse una biopsia hepática, y si existen lesiones de hepatitis crónica, tratar con interferón pegilado y ribavirina. En caso de negativización sostenida del ARN vírico deben ser trasplantados. Si el tratamiento no fuera eficaz o no fuera tolerado, el paciente debería ser cuidadosamente evaluado e informado del riesgo, e incluirlo en lista de espera también, ya que el trasplante le ofrece una mejor supervivencia que la diálisis. Si el paciente en diálisis presenta cirrosis el tratamiento debe ser un trasplante combinado de hígado y riñón.

En la actualidad, se recomienda el uso de donantes anti-VHC positivos en receptores con PCR positiva (ARN vírico) siempre que la legislación vigente lo permita (v. cap. 40). Con todo, podría existir riesgo de sobreinfección con genotipos diferentes. Nuestra experiencia, la serie más importante publicada, muestra unos resultados similares entre los grupos de pacientes VHC positivos (PCR positiva) que reciben un riñón VHC positivo y los que reciben un riñón VHC negativo. En otras palabras, la serología del donante no influ-

ye en la supervivencia del paciente ni del injerto, ni tampoco en la enfermedad hepática.

3.3. Hepatitis crónica E

La hepatitis E se pensó que inducía únicamente cuadros de hepatitis aguda autolimitada. Sin embargo, se ha descrito recientemente que puede causar hepatitis crónica en pacientes con trasplante de órgano sólido y en algunos casos con una progresión rápida a la cirrosis.

3.4. Hipertensión portal

Las principales causas de hipertensión portal son la hepatitis crónica B y C y la enfermedad vascular hepática inducida por azatioprina. Las manifestaciones clínicas (hemorragia digestiva, ascitis o encefalopatía hepática) son infrecuentes.

Las lesiones inducidas por la azatioprina son la enfermedad venooclusiva hepática (un proceso obliterativo no trombótico de las venas central o sublobulares hepáticas), la dilatación sinusoidal, la peliosis hepática (espacios lagunares de sangre distribuidos a través del hígado) y la fibrosis sinusoidal. Dos o más de estas lesiones pueden coincidir en el mismo paciente, y también pueden verse asociadas a otra lesión infrecuente como la hiperplasia nodular regenerativa difusa (nódulos de regeneración hepatocitaria distribuidos por el hígado, pero característicamente sin fibrosis). La hiperplasia nodular regenerativa difusa parece más frecuente en los pacientes VHC positivos.

La incidencia de la enfermedad vascular inducida por azatioprina es muy baja, aunque algunos casos pueden recibir un diagnóstico erróneo si no se ha realizado una biopsia hepática. Tiene preferencia por los varones y en general es una complicación tardía, que aparece 1 o 2 años después del trasplante. Las alteraciones de la función hepática preceden generalmente a las manifestaciones de la hipertensión portal.

3.5. Hemosiderosis

En general se debe a la sobrecarga de hierro por transfusiones de sangre. Rao y Anderson (1992) evidenciaron hemosiderosis hasta en el 12,7% de las biopsias hepáticas de pacientes trasplantados con hepatitis crónica, sin haber objetivado depósitos de hierro antes del trasplante. Además, este hallazgo se asoció con cirrosis en el 50% de los pacientes. Se recomiendan las flebotomías intermitentes precoces para evitar la progresión a cirrosis. El mecanismo de la hemosiderosis en estos pacientes es desconocido. En el momento actual el problema de la hemosiderosis es testimonial.

3.6. Neoplasias

Los pacientes trasplantados renales pueden desarrollar tumores hepáticos, especialmente los que presentan infección por VHB. Teóricamente también los enfermos con infección por VHC podrían desarrollar esta complicación, pero probablemente deben transcurrir varios años, como ocurre en la población general con hepatopatía crónica por VHC.

4. MEDIDAS PREVENTIVAS

Para tratar de evitar o atenuar la enfermedad hepática postrasplante pueden ser muy útiles varias medidas preventivas:

- **Hepatitis aguda por citomegalovirus.** Prevención general de la infección con ganciclovir/aciclovir (v. cap. 44), principalmente en los siguientes supuestos:
 - Donante positivo a la infección por citomegalovirus (CMV)/receptor CMV negativo.
 - Uso de ALG/ATG/OKT3 en terapia de inducción.
 - Uso de ALG/ATG/OKT3 en el rechazo del injerto resistente a corticosteroides.
- **Hepatitis aguda por varicela.** Vacunación contra la varicela antes del trasplante.
- **Hepatitis crónica por VHB:**
 - Vacunación contra la hepatitis B antes de entrar en diálisis o, en su defecto, antes del trasplante.
 - Después del trasplante administrar menos inmunosupresión.
- **Hepatitis crónica por VHC:**
 - Evitar las transfusiones sanguíneas en diálisis.
 - Medidas en los pacientes en diálisis según indican las guías KDIGO.
 - Tratar a los pacientes ARN del VHC positivos con interferón antes del trasplante.
 - Los órganos de donantes VHC positivos no deben ser usados en los receptores VHC negativos. Sin embargo, los riñones pueden ser trasplantados a receptores VHC positivos y con PCR positiva.
 - En los receptores VHC positivos, emplear una inmunosupresión menos agresiva si es posible.
 - Evitar el consumo de alcohol.
 - Realizar seguimiento estrecho en la consulta de trasplante renal para detectar proteinuria, diabetes, neoplasias o alteraciones de la función hepática.
- **Lesión vascular inducida por azatioprina.** Conocer esta complicación y suspender la administración de azatioprina ante un patrón colostático grave.
- **Hemosiderosis.** Evitar las transfusiones sanguíneas en diálisis.

5. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Domínguez-Gil B, Esforzado N, Campistol JM, Andrés A, Morales JM. Use of hepatitis C-positive donors for kidney transplantation. *Transplant Rev* 2007;21:195-203.
- Fabrizi F, Martin P. Hepatitis in kidney transplantation. In: Danovitch GM, ed. *Handbook of kidney transplantation*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 263-71.
- KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(Suppl. 109):S1-99.
- Morales JM, Campistol JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1343-53.
- Pereira B, Milford E, Kirkman R, Levey A. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:454-60.
- Pol S, Cavalcanti R, Carnot F, Legendre C, Driss F, Chaix ML, et al. Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1996; 61(12):1774-6.
- Pol S, Debure A, Degott C, Carnot F, Legendre C, Brechot C, et al. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 1990;335:878-80.
- Rao V, Anderson W. Liver disease after renal transplantation. *Am J Kid Dis* 1992;19(5):496-501.