

Evolución de receptores de trasplante renal infectados por el virus de hepatitis C adquirida en hemodiálisis

Evolution of kidney transplant recipients with hepatitis C acquired in hemodialysis

Francisco Prieto García

Químico, Líder de la Línea de Generación y Aplicación del Conocimiento en Toxicología y Salud Ambiental, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, México

Dashiell Millet Tores, Médico, Hospital Municipal de Nuevitas, Camagüey, Cuba

Leonardo Curbelo Rodríguez, Médico, Hospital Universitario Manuel Ascunce Doménech, Camagüey, Cuba

Francisco Ávila Riopedre, Médico, Hospital Universitario Manuel Ascunce Doménech, Camagüey, Cuba

Milene Benítez Méndez, Médica, Hospital Universitario Manuel Ascunce Doménech, Camagüey, Cuba

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/147129

Recepción: 17/6/2015 - Aprobación: 31/8/2015
Primera edición, www.siicsalud.com: 30/10/2015

Enviar correspondencia a: Francisco Prieto García, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42076, Pachuca de Soto, México
prietog@uah.edu.mx

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Introduction: Death of kidney transplant patients with functioning graft is the leading cause of loss of renal transplantation (RT); and death due to liver disease is between the fourth and the fifth leading cause of death. Kidney transplant recipients infected with the hepatitis C virus (HCV) have an increased incidence of serious opportunistic infections. **Objectives:** To compare the evolution of RT recipients with HCV infection acquired in hemodialysis vs patients without HCV infection, between 2003 and 2012. **Methods:** Retrospective cohort study including all patients receiving RT; 137 patients who met the inclusion criteria were analyzed. **Results:** A high prevalence of HCV in the transplanted population, as well as a higher tendency to have diabetes mellitus (DM), post-transplant diabetes mellitus (PTDM), and acute rejection were observed in HCV-positive recipients; death of patient and acute rejection (AR) were the most frequent causes of graft function loss. Cardiovascular disease (CVD) and generalized sepsis (GS) were the most frequent causes of mortality; lower survival of both the graft and the recipient was observed in patients with HCV infection. **Conclusions:** 30- to 44-year-old male transplanted patients were predominant, and the prevalence of HCV infection in the transplanted population was high; recipients with HCV infection showed a greater tendency to have PTDM and AR. Death of patients and AR were the most frequent causes of functioning graft loss in both groups. CVD and GS were the most frequent causes of mortality in both groups, with the largest number of cases among HCV-positive patients. HCV-positive transplant recipients showed a tendency to a shorter graft and patient survival.

Key words: hepatitis C virus, renal transplantation, hemodialysis, diabetes mellitus, acute rejection

Resumen

Introducción: La muerte del paciente con injerto funcionante es la primera causa de pérdida del trasplante renal (TR); el fallecimiento por afecciones hepáticas se sitúa entre la cuarta y la quinta causa de defunción. Los receptores de trasplante renal con infección por el virus de hepatitis C (VHC) tienen mayor incidencia de infecciones graves oportunistas. **Objetivos:** Comparar la evolución de los pacientes receptores de TR con infección por el VHC adquirida en hemodiálisis con respecto a los receptores que no la presentaron, entre 2003-2012. **Metodología:** Estudio de cohorte retrospectivo, el universo estaba constituido por todos los pacientes que recibieron TR; se analizaron 137 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. **Resultados:** Se observó alta prevalencia del VHC en la población trasplantada, mayor tendencia a presentar diabetes mellitus (DM) postrasplante (DBTPT) y rechazo agudo en los receptores positivos para VHC; el fallecimiento del paciente y el rechazo agudo (RA) constituyeron las causas más frecuentes de pérdida de la función del injerto. La enfermedad cardiovascular (EC) y la sepsis generalizada (SG) fueron las causas más frecuentes de mortalidad; se observó menor supervivencia del injerto y del receptor entre los pacientes con infección por VHC. **Conclusiones:** Predominaron los pacientes trasplantados de 30 y 44 años y sexo masculino, la prevalencia de infección por VHC en la población trasplantada fue alta; se registró una mayor tendencia a presentar DBTPT y RA en los receptores portadores del VHC. El fallecimiento del paciente y la RA constituyeron las causas más frecuentes de pérdida de la función del injerto en ambos grupos. La EC y la SG fueron las causas más frecuentes de mortalidad en ambos grupos, con mayor número de casos entre los pacientes VHC positivos. Los receptores de trasplante VHC positivos presentaron tendencia a una menor supervivencia del injerto y del paciente.

Palabras clave: virus de la hepatitis C, trasplante renal, hemodiálisis, diabetes mellitus, rechazo agudo

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se ha convertido en uno de los principales problemas que impactan de forma negativa sobre los resultados del trasplante renal.¹

Con el advenimiento de los nuevos inmunosupresores han mejorado los resultados a corto plazo del trasplante renal. Sin embargo, el pronóstico a más largo plazo no lleva una trayectoria paralela y existe controversia sobre la mejoría en las tasas de supervivencia durante la evolución de estos pacientes. La infección por el VHC puede ser una de las barreras que expliquen, al menos en parte, estos

hechos.^{2,3} El trasplante renal, por lo tanto, puede modificar el curso de la hepatopatía por VHC y ensombrecer el pronóstico de estos enfermos.⁴

A corto plazo, los datos de supervivencia de los receptores de trasplante renal positivos para VHC son similares a los de los pacientes VHC negativos, pero a largo plazo (más de diez años) la supervivencia de injertos y pacientes es menor que en la población VHC negativa. A pesar de todo, el trasplante renal es la mejor opción terapéutica para los pacientes VHC positivos y, por ello, la infección por VHC no es una contraindicación para el trasplante renal.^{5,6}

Se ha planteado que la muerte del paciente con injerto funcionante es la primera causa de pérdida del trasplante renal (TR) en etapas tardías, a la vez que el fallecimiento por afecciones hepáticas se sitúa, en casi todos los informes, entre la cuarta y quinta causa de defunción en esta población. Se ha demostrado que los receptores que presentan infección por VHC tienen mayor incidencia de infecciones oportunistas graves, diabetes mellitus (DBT) postrasplante y enfermedades glomerulares, incluyendo la nefropatía crónica del injerto. La insuficiencia hepática es responsable del 8% al 28% de las muertes a largo plazo en el TR.¹

Se conoce que del 7% al 24% de los receptores de un TR tienen anomalías bioquímicas en la función hepática, el 50% de éstas obedecen a infecciones producidas por el virus de la hepatitis B, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, procesos tóxicos por drogas como la azatioprina, el micofenolato mofetil, la ciclosporina A, el tacrolimus, el abuso de alcohol, la hemosiderosis y las enfermedades neoplásicas que afectan al hígado. El otro 50% de la enfermedad hepática en pacientes que viven con un aloinjerto renal es causado por el VHC.⁷

Es importante destacar que entre el 70% y el 95% de los pacientes trasplantados VHC positivos tienen infección por VHC activa probablemente debido al tratamiento inmunosupresor.⁸

La infección por el VHC es frecuente entre los pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis, con una prevalencia que varía del 10% al 65%, dependiendo del área geográfica; en Francia, por ejemplo, existe una prevalencia del 10.4% entre los pacientes incluidos en los programas de diálisis, mientras que en los Estados Unidos, Japón e Italia la prevalencia alcanza al 14%, al 14.8% y al 20,6%, respectivamente.⁹

Se plantea que el 30% de los enfermos renales crónicos en lista de espera para un TR en España presentan anticuerpos positivos para virus C (anti-VHC +). Según datos del Registro Español de Nefropatía Crónica del Injerto, en los últimos años se ha observado un descenso significativo de la prevalencia de esta infección entre los enfermos con trasplante (6%), lo que podría contribuir a optimizar los resultados a más largo plazo.¹⁰

En los países donde la infección es endémica, como Egipto, Japón y el sudeste asiático, cerca del 50% de la población en diálisis está infectada. Incluso en los países con baja prevalencia, como Inglaterra o Nueva Zelanda, la prevalencia del VHC oscila entre el 3% y el 5%, lo que supone una tasa 10 veces superior a la de la población general.^{11,12}

En el área de Latinoamérica la prevalencia de la hepatitis C entre los pacientes hemodiálisis es variable; se estima que en México, Brasil y Colombia existe una prevalencia de 67%, 52% y 53%, respectivamente; mientras que en Cuba el 52% de los pacientes que reciben hemodiálisis son VHC positivos.¹³

En el Servicio de Hemodiálisis del hospital de Camagüey, Cuba, la mitad de los pacientes adquirieron la infección entre los 6 y 12 meses de iniciada la hemodiálisis; los factores de riesgo más frecuentes son las transfusiones sanguíneas y la reutilización de dializadores. En estos momentos existe una prevalencia de hepatitis C en hemodiálisis del 58.66%, y de los pacientes informados como aptos para el trasplante, el 63% presenta hepatitis C adquirida en hemodiálisis.^{13,14}

La prevalencia del VHC entre los pacientes con TR, determinando los anticuerpos mediante una inmunoenzima

de ensayo ELISA de tercera generación y un test de confirmación RIBA varía, según las series, entre un 8.3% en los Estados Unidos y un 57% en Turquía. En el sur de Europa dicha tasa es del 15% al 30%. Con la presencia de los anticuerpos anti-VHC podemos diagnosticar la infección; la determinación del ARN viral en el suero es el parámetro que indica la presencia de infección activa. El hecho más importante, desde el punto de vista clínico, es que el 60% de los pacientes con anticuerpos anti-VHC positivos tienen criterios de enfermedad hepática crónica (EHC), es decir que presentan niveles elevados de transaminasas durante más de seis meses.¹⁵

La EHC es una complicación frecuente después del TR y es una de las principales causas de muerte a largo plazo.^{16,17} Su prevalencia varía entre el 9% y el 34%, y actualmente la infección por el VHC es la principal causa de EHC entre los pacientes con TR.^{18,19}

Se ha planteado que los pacientes VHC positivos antes del TR presentan, luego del trasplante, un incremento de 1.8 a 30.3 veces los títulos virales en el suero, 3.3 veces más riesgo de fallecer y 9.9 veces más predisposición para morir por sepsis al compararlos con receptores de TR sin infección por el VHC. El riesgo relativo de enfermedad hepática postrasplante es cinco veces mayor.¹⁵

En cualquier caso, el riesgo relativo de mortalidad por VHC es significativamente inferior luego del TR con respecto a los enfermos que permanecen en diálisis, de lo que se infiere que el TR es la mejor alternativa terapéutica para esta población.²⁰

La infección por VHC se ha convertido en uno de los principales problemas que impactan de forma negativa en los resultados del TR, ya que la hepatitis C es la primera causa de enfermedad hepática crónica en el TR, produciendo una considerable morbimortalidad a largo plazo.^{21,22} Motivado en la importancia del tema así como en la carencia de estudios suficientes relacionados con él en la provincia de Camagüey, Cuba; se decidió comparar la evolución general de receptores de TR con hepatitis C adquirida en hemodiálisis con respecto a los receptores que no presentan la infección en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, de la provincia de Camagüey. Entonces, con el conocimiento de las complicaciones presentadas por los receptores de TR portadores de hepatitis C, se puedan establecer estrategias terapéuticas que permitan mejorar la supervivencia del paciente y del injerto.

Metodología

Se realizó un estudio de cohorte con el objetivo de comparar la evolución general de los receptores de TR con hepatitis C adquirida en hemodiálisis con respecto a los receptores que no la presentaron en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, de la provincia de Camagüey, Cuba, en el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2012. El universo estuvo constituido por todos los pacientes que recibieron un TR, de los cuales se tomaron como muestra 137 individuos que cumplieron con los siguientes criterios: que el TR se hubiera realizado en el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2012; que se tratase de receptores que hubieran recibido su primer TR; que los pacientes con hepatitis C sometidos a estudio hubieran adquirido la enfermedad en hemodiálisis, y que hubieran recibido seguimiento postrasplante en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech.

Tabla 1. Operacionalización de las variables.

Variable	Tipo	Escala	Descripción	Indicador
1. Edad	Cuantitativa continua	15-29 30-44 45-59 60 y más	Edad en años cumplidos	Porcentaje en distribución de frecuencias
2. Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino	Según sexo biológico de pertenencia	Porcentaje en distribución de frecuencias
3. Hepatitis C adquirida en hemodiálisis	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según lo referido en la encuesta	Porcentaje en distribución de frecuencias
4. Diabetes mellitus postrasplante	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según lo referido en la encuesta	Porcentaje en distribución de frecuencias
5. Rechazo agudo	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según lo referido en la encuesta	Porcentaje en distribución de frecuencias
6. Causa de pérdida de la función del injerto	Cualitativa nominal politómica	Rechazo agudo Nefropatía crónica del injerto Fallecido con riñón funcionante	Según causa de pérdida del injerto referido en la encuesta	Porcentaje en distribución de frecuencias
7. Causas de mortalidad	Cualitativa nominal politómica	Enfermedades cardiovasculares Enfermedades cerebrovasculares Sepsis generalizada Enfermedad hepática crónica	Según causa de mortalidad referida en la encuesta	Porcentaje en distribución de frecuencias
8. Supervivencia del injerto	Cuantitativa discreta	6 meses 1 año 5 años 9 años	Según la supervivencia del injerto referida en la encuesta	Porcentaje en distribución de frecuencias
9. Supervivencia del paciente	Cuantitativa discreta	6 meses 1 año 5 años 9 años	Según la supervivencia del paciente referida en la encuesta	Porcentaje en distribución de frecuencias

Los pacientes que presentaron pérdida del injerto por rechazo hiperagudo o por alguna complicación quirúrgica no fueron incluidos.

Se establecieron dos grupos de estudio: el grupo I estuvo compuesto por los pacientes con TR e infección por el VHC, en tanto que el grupo II o de control lo integraron los receptores de TR sin infección por el VHC.

El dato primario para la investigación se obtuvo a partir de la Base de Datos del Servicio de Nefrología, Historias Clínicas y Pancartas de los pacientes trasplantados. Se confeccionó una encuesta según criterios de objetivos trazados, que luego de ser llenada se convirtió en la fuente primaria de obtención de la información. En ella se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, hepatitis C adquirida en hemodiálisis, diabetes mellitus postrasplante (DBTPT), rechazo agudo, causa de pérdida de la función del injerto, causa de mortalidad, supervivencia del injerto y supervivencia del paciente.

A los participantes se les solicitó su consentimiento informado para formar parte de la investigación. La información generada en el estudio fue protegida para evitar su empleo con otros fines que los previstos en el proyecto.

La operacionalización de las variables puede verse en la Tabla 1.

Los datos obtenidos se procesaron en una computadora Pentium 4, aplicando el programa de paquetes estadísticos SPSS para Windows, utilizando estadística descriptiva e inferencial, se trabajó con un 95% de confiabilidad y se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado como prueba estadística fundamental; los resultados se expresan en tablas y gráficos.

Resultados y discusión

En la Tabla 2 se distribuyen los pacientes según edad y sexo. El mayor número de TR se efectuó en los pacientes correspondientes al grupo etario de 30 a 44 años, con 50 pacientes; le siguió en orden de frecuencia el grupo de 45 a 59 años, con 49 enfermos. Estos resultados coinciden con lo informado en otros estudios en los que se plantea

la existencia de gran cantidad de pacientes aptos para TR en los programas de diálisis en estos grupos de edades.²³

En Cuba, desde 1989 la diálisis es irrestricta y se ha extendido la edad de realización de TR.²⁴

Diversos autores señalan que a medida que aumenta la edad de los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento dialítico se incrementa su morbilidad en los métodos depuradores, existe mayor probabilidad de adquirir hepatitis C y aparecen mayores riesgos durante la evolución del trasplante, lo cual puede contribuir a la disminución del número de pacientes trasplantados en edades mayores.^{24,25} Lo antedicho es válido también para nuestro estudio, en el que sólo encontramos 13 pacientes trasplantados mayores de 60 años. No obstante, en la medida en que se ha adquirido experiencia en el TR y con la introducción de nuevas drogas inmunosupresoras, los resultados obtenidos en pacientes de edades avanzadas son similares a los encontrados en los sujetos de edades más jóvenes.²⁶

La edad del receptor no debe considerarse una contraindicación para el trasplante. Sin embargo, muchas de las contraindicaciones relativas, en especial las cardiovasculares, son más prevalentes en la población anciana. Por ello, en general se acepta que los receptores menores de 60 años deben tener acceso libre al trasplante, siempre que las condiciones clínicas lo permitan, mientras que los de edad mayor deben ser cuidadosamente seleccionados.²⁵

Véase que el sexo masculino predomina en todos los grupos de edades. Ello coincide con la literatura consultada, donde se refleja que puede estar en relación con la mayor incidencia entre los varones, de algunas enfermedades que son causa importante de insuficiencia renal crónica.^{25,26}

En la Figura 1A se puede observar que el 48.9% de los receptores de TR sometidos a estudio presentan hepatitis C, esto es muestra de la alta prevalencia de infección por VHC en la población trasplantada del servicio del hospital universitario. Los trasplantados VHC negativos conformaron el 51.1% de los pacientes estudiados. La prevalencia

Tabla 2. a. Distribución según edad y sexo. Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, años 2011-2012.

Grupos etarios	Masculino		Femenino		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
15-29	16	11.7	9	6.6	25	18.2
30-44	28	20.4	22	16.1	50	36.5
45-59	35	25.5	14	10.2	49	35.8
60 y más	9	6.6	4	2.9	13	9.5
Total	88	64.2	49	35.8	137	100

b. Causas de pérdida de la función del injerto. Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, años 2011-2012.

	VHC positivo	%	VHC negativo	%
Fallecido con riñón funcional	14	20.9	11	15.7
Rechazo agudo	13	19.4	10	14.3
Disfunción crónica del injerto	10	14.9	8	11.4
Total	37	55.2	29	41.4

c. Principales causas de mortalidad. Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, años 2011-2012.

	VHC positivo	%	VHC negativo	%
Enfermedades cardiovasculares	13	19.4	9	12.8
Sepsis generalizada	6	8.9	4	5.7
Enfermedad hepática crónica	3	4.5	1	1.4
Enfermedades cerebrovasculares	2	3.0	1	1.4
Total	26	38.8	17	24.1

de anticuerpos anti-VHC en los pacientes con TR varía entre el 10% y el 49%, según algunos autores,²⁷ lo cual coincide con nuestro estudio.

Entre los factores de riesgo relacionados con la infección por el VHC se ha citado el mayor tiempo en diálisis, un mayor número de transfusiones, el contagio hospitalario, la transmisión a través del injerto y el abuso de drogas por vía parenteral.²⁷

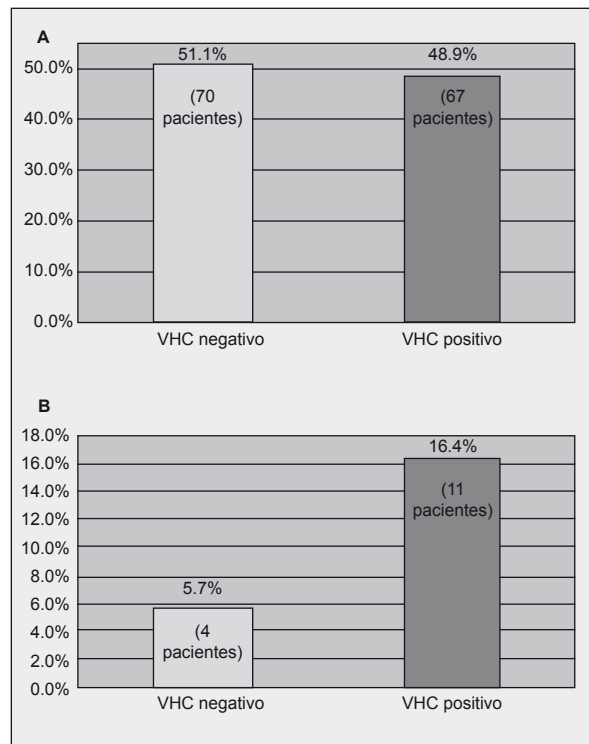
Se conoce que existe estrecha correlación entre los años de diálisis y la prevalencia de infección por VHC, de tal modo que en pacientes con más de 20 años en hemodiálisis, el VHC se puede encontrar en más del 80% de los casos.²⁸

A pesar de la eficiencia del tamizaje de la sangre y el tratamiento con eritropoyetina, la contaminación por el VHC persiste, con una incidencia anual de 1.5% con evidencias de transmisión hospitalaria.²⁹ En nuestro medio, esta incidencia es mayor.

El mecanismo exacto de la transmisión hospitalaria no se conoce completamente, pero probablemente refleja que la difusión de la infección es interhumana por prácticas inadecuadas para el control de las infecciones y no por la contaminación de las máquinas. En este sentido, ni la reutilización de los dializadores ni la contaminación interna de las máquinas de diálisis han mostrado que transmitan la infección. El hecho de que con las precauciones universales desaparezca la transmisión hospitalaria de la infección por VHC demuestra claramente la transmisión interhumana.²⁹

En la Figura 1B se refleja el comportamiento de la DBTPT; podemos apreciar una mayor tendencia a la aparición de esta complicación en los receptores VHC positivos, encontrándose en el 16.4% de los casos de este grupo; sólo el 5.7% de los receptores VHC negativos presentaron la enfermedad ($p = 0.071$).

Se conoce que la infección por VHC facilita la aparición de trastornos metabólicos a través de la resistencia a la insulina que produce y al déficit secretor de insulina.³⁰ Se ha demostrado que el VHC constituye un factor de riesgo

**Figura 1.**

para la aparición de la DBTPT.³¹ Un ejemplo de ello es el estudio realizado por Borroto Díaz, en el que se puso de manifiesto la vinculación existente entre el VHC y las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.³²

En el TR, la DBTPT varía entre un 3% y un 46% según las distintas series, por lo que constituye una complicación de gran impacto en la morbilidad de los pacientes trasplantados.³³

Existe fuerte asociación entre la hepatitis por virus C y la DBTPT en los receptores de un TR. López y Gentil

informaron esta asociación en enfermos bajo régimen inmunosupresor con anticalcineurínicos (CsA y tacrolimus). Para estos autores, el uso de estas drogas en pacientes con disminución de la actividad de la citocromo P450 (enzima encargada de su metabolismo), debido a la disfunción hepatocelular producida por el virus, favorece a mayores niveles de los inmunosupresores y la disminución de la secreción insulínica que éstos provocan. Consideran además que la toxicidad viral sobre las células beta podría ser un mecanismo adicional.³⁴

Está bien establecido que existe un incremento de la resistencia a la insulina en estos pacientes como resultado de un defecto de señales posreceptor, lo cual disminuye la captación hepática de glucosa y la génesis de glucógeno; además, el virus tiene un efecto citopático directo sobre las células beta. Por otra parte, se ha asociado la hepatitis C con la acumulación de hierro en el parénquima hepático, muchos de estos pacientes tienen niveles elevados de hierro sérico, ferritina y porcentaje de saturación de la transferrina, lo que propicia la aparición de resistencia a la insulina y déficit secretor de esta hormona por la células beta del páncreas, lo cual favorece la aparición de trastornos metabólicos.³⁵

Por otra parte, el paciente que recibe un injerto renal arrastra desde su etapa de diálisis una serie de trastornos enzimáticos, hormonales, nutricionales e inmunológicos, propiciados por la uremia y los métodos dialíticos, a los que se une en el TR el uso prolongado de la terapéutica inmunosupresora, que constituyen, junto con los factores antes mencionados fenómenos de primera importancia en la génesis de las complicaciones metabólicas, como la DBTPT, trastornos lipídicos, hiperuricemia, malnutrición y eritrocitosis, que no sólo quebrantan la calidad de vida de estos enfermos sino que también repercuten en la supervivencia del injerto y del paciente.³⁶

La DBTPT no sólo se asocia con una mayor mortalidad sino que también implica una peor supervivencia del injerto. En un estudio de cohortes que comparó un grupo de pacientes con DBTPT con un grupo control sin diabetes, la supervivencia del injerto a los doce años de seguimiento fue del 48% y del 70%, respectivamente. En ese estudio, la aparición de DBTPT fue un factor predictivo independiente de la supervivencia del injerto, y a los cinco años, la función renal del injerto ya era peor en los pacientes diabéticos. La asociación entre DBTPT y supervivencia del injerto es un hallazgo coincidente en distintos estudios. En el análisis de la USRD, el riesgo relativo de pérdida del injerto asociado con la aparición de diabetes fue de 1.46³⁷ y este dato es congruente con el metanálisis realizado por Montori y colaboradores.³⁸

La razón por la que la DBTPT se asocia con una peor supervivencia del injerto no está del todo clara. Se ha sugerido que la diabetes puede agravar la lesión mediada por isquemia-reperfusión y se ha constatado que la presencia de diabetes se asocia con un incremento del riesgo de rechazo agudo. Además, en la población general se ha descrito una fuerte asociación entre la existencia de un estado proinflamatorio y la resistencia al insulina. Algunos mediadores de la inflamación, como el factor de necrosis tumoral alfa favorecen la aparición de obesidad y resistencia a la insulina. Por lo tanto, es tentador especular que la respuesta aloinmune podría ser más vigorosa en los pacientes con DBTPT que en los no diabéticos y que esta asociación contribuiría a explicar la peor supervivencia del injerto en estos pacientes.³⁹

El estudio de Wyzgal y colaboradores analiza el impacto de presentar hiperglucemia (glucemia basal en ayunas

> 140 mg/dl) durante la primera semana después del trasplante y su repercusión sobre la aparición de DBTPT y la función del injerto renal a los tres años. El riesgo de DBTPT fue muy superior en los pacientes con hiperglucemia respecto de los normoglucémicos (75% frente a 8%, respectivamente). Además, el estudio pone de manifiesto que a los tres años de seguimiento los pacientes que habían presentado hiperglucemia en el postrasplante renal tenían peor función renal y mayor proteinuria.⁴⁰

Hay diversos trabajos que demuestran que, del mismo modo que ocurre con la DBT tipo 2, los pacientes con DBTPT presentan mayores concentraciones séricas de triglicéridos. Porrini y colegas ponen de manifiesto que en una población de pacientes trasplantados tratados con tacrolimus la concentración sérica de triglicéridos previa al trasplante es un factor de riesgo independiente de DBTPT.⁴¹

El incremento de peso y la aparición de obesidad es una complicación frecuente que influye en la presencia de DBTPT. Un estudio reciente⁹ sugiere que el índice de masa corporal (IMC) pretrasplante es un factor de riesgo independiente de DBTPT, de manera que por cada unidad que aumenta el IMC se incrementa un 10% el riesgo de DBTPT. El síndrome metabólico, definido según los criterios ATP-III, está presente en aproximadamente un 25% de los pacientes al año del trasplante. Su presencia favorece la aparición de DBTPT y la disfunción del injerto renal.^{42,43}

La Figura 2 muestra la frecuencia de aparición de rechazo agudo; se aprecia una mayor tendencia a presentar rechazo agudo entre los pacientes VHC positivos; en 28 pacientes ($p = 0.396$), esta complicación se presentó en el 41.8% de los individuos VHC positivos.

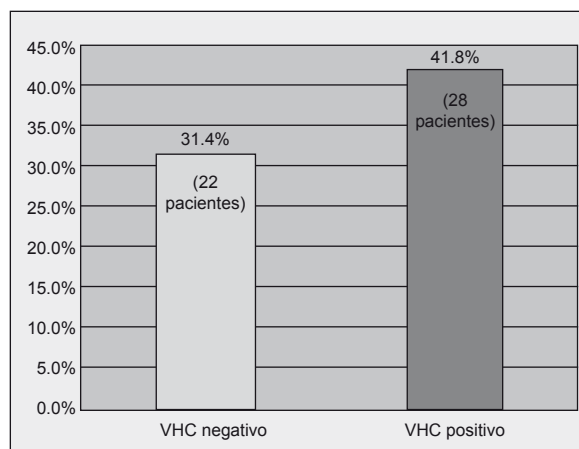


Figura 2.

Algunos autores han publicado que la incidencia del rechazo agudo es mayor entre los pacientes VHC positivos, mientras otros no encontraron diferencias significativas con los VHC negativos. Otros investigadores, sin embargo, han puesto de manifiesto una incidencia significativamente menor de episodios de rechazo agudo en los pacientes VHC positivos, en comparación con los sujetos VHC negativos (28% vs. 40%, $p = 0.025$). Esta diferencia fue evidente incluso con una mayor proporción de pacientes de alto riesgo inmunológico en el grupo de sujetos VHC positivos. Este hallazgo se atribuyó a la disminución relativa de las células T *naive*, asociado con una alteración de las respuestas proliferativas de las células T a mitógenos.^{44,45}

En un estudio realizado por Borroto se encontró una mayor incidencia de necrosis tubular aguda en los receptores VHC positivos, lo cual se atribuyó a que la infección viral propicia un estado inflamatorio sistémico, facilita la producción y liberación de citoquinas y mediadores vasoconstrictores, además de activar las células sanguíneas y los factores procoagulantes que facilitan y perpetúan el daño isquémico del injerto en condiciones propicias para esto.³² Se sabe que la necrosis tubular aguda tiene consecuencias inmunológicas en el TR, pues constituye un factor de riesgo individual para la aparición de rechazo agudo.

Fabrizi también informó mayor incidencia de necrosis tubular aguda en receptores de TR con VHC, y refiere además que la infección viral resulta en un estado de inmunosupresión que condiciona una frecuencia menor de rechazo en este grupo de enfermos.⁵ Otros expertos han comunicado una menor tasa de rechazo, así como menor pérdida del injerto por rechazo en este grupo de enfermos.⁴⁶

Es probable que la alta incidencia de rechazos encontrada en este estudio esté determinada fundamentalmente por las limitaciones que existen a la hora de realizar el estudio inmunológico donante-receptor. Otro factor determinante es que 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.

En la Tabla 2b, donde se determinan las causas de pérdida de la función del injerto, podemos observar que el 55.2% de los receptores VHC positivos perdieron la función del injerto, la causa más frecuente de pérdida de la función del trasplante renal en este grupo fue el fallecimiento del paciente con riñón funcionante, que representó el 20.9%, seguido por el rechazo agudo y la disfunción crónica del injerto, que constituyeron el 19.4% y el 14.9%, respectivamente. En los receptores VHC negativos se observó igual comportamiento, es decir que la causa más frecuente de pérdida de la función del injerto fue el fallecimiento del paciente, seguida por el rechazo agudo y la disfunción crónica del injerto, representados por el 15.7%, el 14.3% y el 11.4%, en igual orden.

El fallecimiento del paciente con riñón funcionante constituye la primera causa de pérdida de la función de injerto en varios de los trabajos revisados.^{47,48} Esto tiene su explicación en que la mortalidad cardiovascular se ha incrementado porcentualmente en los últimos años, en parte debido a la menor contribución de la mortalidad infecciosa. Asimismo, ha contribuido el acceso al trasplante de pacientes con un riesgo cardiovascular aumentado, como los pacientes de edad más avanzada y diabéticos, pero probablemente esto también indica que los factores de riesgo presentes en la población sometida a diálisis no remiten tras el trasplante, entre ellos se destacan la hipertensión, la hiperlipidemia y el hábito de fumar. Asimismo, hay que considerar la contribución de factores específicos postrasplante, como el tratamiento esteroideo e inmunosupresor y la elevada prevalencia de sobrepeso en la población trasplantada.⁴⁷

El rechazo agudo fue la segunda causa de pérdida del injerto en los dos grupos estudiados, en casi la totalidad de los pacientes este evento se produjo antes de los seis meses postrasplante. El rechazo agudo es poco frecuente en todas las series informadas a medida que transcurre el tiempo y cuando esto ocurre generalmente está en relación con cambios de protocolos hacia inmunosupresores

de menor eficacia o al abandono de la medicación.⁴⁹ Son menos los autores que relacionan esta pérdida de función por el rechazo agudo posterior a cuadros de pielonefritis, donde la expresión de moléculas *human leukocyte antigen* (HLA) de clase II a nivel tubular predisponen al desencadenamiento de estos mecanismos inmunológicos.⁵⁰

A lo largo del seguimiento postrasplante muchos pacientes muestran un deterioro lento y progresivo de la función renal, conocido como disfunción crónica del TR o disfunción crónica tardía. Esta alteración es, junto con la muerte del paciente, la causa más frecuente de pérdida del injerto, e incluye de forma significativa en la incidencia de la insuficiencia renal crónica terminal. La disfunción crónica tardía contribuye a la pérdida anual de un 3% a un 5% de los injertos y, si bien es una causa poco frecuente de pérdida de injerto en el primer año (menos del 10%), con el tiempo va aumentando su frecuencia, y supera el 30% como causa de las pérdidas a los dos años. Algunos incluso la sitúan como la segunda causa de pérdidas renales seguida a la muerte del paciente.⁵¹

Su incidencia ha disminuido en los últimos años con los nuevos protocolos inmunosupresores, y llega a alcanzar cifras en torno del 10% al 15% en el primer año. Es más común en el trasplante cadavérico que en el de donante vivo. Son factores de riesgo para su aparición los niveles bajos de inmunosupresión, pacientes hiperinmunizados, retrasplantados, receptores jóvenes o de raza negra e incompatibilidad HLA. También existe mayor incidencia en presencia de necrosis tubular aguda y de infección por citomegalovirus (aumento en la inmunogenicidad del injerto debido a una mayor expresión de los antígenos HLA).⁵¹

En la Tabla 2c se muestran las principales causas de mortalidad. Observamos que en el grupo de pacientes VHC positivo la enfermedad cardiovascular y la sepsis generalizada constituyeron las causas de mortalidad más frecuentes con el 33.3% y el 15.4% de los casos, respectivamente, seguidas por la enfermedad hepática crónica con tres pacientes; sólo dos individuos fallecieron a causa de enfermedades cerebrovasculares. En los receptores VHC negativos se observó que, al igual que en el grupo anterior, las enfermedades cardiovasculares y la sepsis generalizada fueron las causas más frecuentes de mortalidad, representadas con el 23.1% y el 10.3%, respectivamente, la enfermedad hepática crónica y las enfermedades cerebrovasculares aportaron un caso cada una.

Como se puede observar, en ambos grupos las enfermedades cardiovasculares y la sepsis generalizada constituyeron las causas más frecuentes de mortalidad, con una tendencia mayor en los pacientes VHC positivos.

Lo expuesto se corresponde con lo planteado en otros estudios,⁵² donde en la mayoría de las series publicadas la causa más importante de muerte después del trasplante renal ha sido la infección y la enfermedad cardíaca, seguida de una etiología variada que incluye enfermedad gastrointestinal, pulmonar, neoplasias y hepatopatías.⁵³

En contraste con los avances alcanzados en la prevención del rechazo agudo, gracias a la introducción de la ciclosporina y los nuevos inmunosupresores, y en la prevención y tratamiento de las complicaciones infecciosas, las complicaciones cardiovasculares siguen siendo la principal causa de mortalidad a largo plazo del paciente trasplantado. Las muertes por infarto de miocardio predominan sobre las debidas a insuficiencia cardíaca congestiva y a los accidentes cerebrovasculares.⁵⁴

En un estudio realizado por Díaz Gómez, titulado Impacto de los factores de riesgo cardiovasculares en el

paciente trasplantado renal, el 23.6% de los pacientes tuvieron un evento cardiovascular después del TR.⁵⁵

La mortalidad cardiovascular en el paciente con TR está incrementada (3 a 4 veces) con respecto a la población general. Aproximadamente el 40% de estos enfermos sufren algún evento cardiovascular a los diez años de seguimiento. Esto es más relevante en los pacientes diabéticos, en los que la incidencia de cardiopatía isquémica es hasta 20 veces más frecuente de la esperada en la población general.⁵⁶

Esto se debe a la confluencia de múltiples factores de riesgo pre-TR y post-TR, en el marco del tratamiento inmunosupresor, que condicionan progresión de la aterosclerosis y aparición de alteraciones estructurales y funcionales cardíacas. Sin embargo, esta elevada mortalidad cardiovascular no se explica suficientemente bien por los factores tradicionales de riesgo vascular, por lo que es posible que otros factores no tradicionales contribuyan a una menor supervivencia del paciente. La enfermedad cardiovascular pre-TR, el tiempo en diálisis, el antecedente de cáncer o diabetes mellitus y la disfunción del injerto renal constituyen factores de riesgo de eventos cardíacos. Asimismo, la presencia de calcificaciones vasculares pre-TR, la hiperhomocisteinemia, la inflamación, el síndrome metabólico y la hipertrofia ventricular izquierda son entidades clínicas muy prevalentes en estos enfermos que pueden incrementar el riesgo de muerte post-TR. Estos factores deben ser implementados en la práctica clínica como medidas subordinadas de supervivencia en esta población.⁵⁶

La isquemia cardíaca es muy prevalente luego del TR renal (10% a los tres años), lo que incrementa 2.7 veces el riesgo de muerte y de pérdida del injerto. Esta entidad es más frecuente en el primer mes luego del trasplante, especialmente en individuos diabéticos. La cardiopatía isquémica pretrasplante, la edad del receptor, la disfunción del injerto y la diabetes postrasplante son factores de riesgo de cardiopatía isquémica postrasplante renal. Además, los fármacos anticalcineúricos estimulan el sistema renina-angiotensina y la producción de endotelina 1, sustancias involucradas en la aparición de lesión endotelial, aterosclerosis y cardiopatía isquémica.⁵⁷

En cuanto a la influencia que la DBTPT puede ejercer sobre la enfermedad cardiovascular, en un estudio retrospectivo realizado con 35 847 pacientes del *United States Renal Data System* la DBTPT se asoció con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria definida por infarto agudo de miocardio.⁵⁶

La mejoría de los resultados del TR se ha debido en gran medida a una reducción de la mortalidad por causas infecciosas. No obstante, más de la mitad de los pacientes trasplantados presentan infecciones durante el primer año y más de dos tercios de la población trasplantada presentará complicaciones infecciosas con significación clínica a lo largo de su evolución. Ello explica que las infecciones continúen siendo, después de las complicaciones cardiovasculares, la principal causa de fallecimiento. La terapéutica inmunosupresora desempeña una función cardinal en la aparición de complicaciones infecciosas en los períodos de máxima inmunosupresión, la cual se asocia con infecciones bacterianas, sepsis por citomegalovirus, bacterias y hongos oportunistas, que constituyen un riesgo para la vida del paciente trasplantado por ser consideradas graves.⁵⁸

La morbilidad y la mortalidad por causa infecciosa se han reducido gracias a una técnica quirúrgica depurada,

al empleo riguroso de la medicación inmunosupresora, a una profilaxis racional con antibióticos y antivirales, y al mantenimiento de un elevado índice de sospecha que favorece el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano de las complicaciones infecciosas. La creciente indicación del TR en pacientes de edades más avanzadas, diabéticos o de alto riesgo inmunológico incrementa el riesgo y la gravedad de las infecciones.⁵⁹

El porcentaje de infecciones graves, que comprometen la vida, en los pacientes con hepatitis crónica es alto.^{60,61} Rao y colaboradores publicaron recientemente un detallado estudio sobre los lugares de infección y el tipo de microorganismo en 86 pacientes trasplantados renales con hepatitis B o C. Estos pacientes tienen más infecciones en el período postrasplante, mayor relación infecciones/paciente y, también, un incremento de las infecciones potencialmente letales que afectan el sistema nervioso central, los pulmones y la sangre, en comparación con los pacientes sin hepatitis.⁶² Este hecho puede ser perfectamente explicado, ya que los pacientes VHC positivos presentan un estado de inmunodeficiencia relacionado con el virus C.⁶⁰

El riesgo de infección en un paciente trasplantado depende del balance neto inmunosupresor y de la exposición epidemiológica a la que se someta. En el primero influyen el estado nutricional e inmunológico derivado de la insuficiencia renal, de la presencia de infección por virus inmunomoduladores, como los virus de las hepatitis B y C, y el tratamiento esteroideo e inmunosupresor administrado. La situación nutricional postrasplante, el grado de función del injerto y la presencia de leucopenia condicionan, asimismo, el riesgo de infección.⁶¹ Las nuevas drogas inmunosupresoras y el enfoque profiláctico de las infecciones han permitido disminuir estas causas.⁶¹

En nuestro medio existe un predominio de infecciones bacterianas, a diferencia de los informes internacionales.⁶³ Este último fenómeno creemos se debe a que los virus pasan inadvertidos, ya que no contamos aún con las técnicas de detección de citomegalovirus y otros virus.

Con respecto a la enfermedad hepática crónica, el hecho más importante desde el punto de vista clínico es que el 40% al 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 tres años) una evolución fatal en los enfermos que presentan colostasis grave (hepatitis fibrosante colostática).⁶⁴

La evolución clínica a largo plazo muestra que un 60% de los pacientes presentan hepatopatía crónica, y un 5% a 8% evolucionan a una hepatopatía grave que requiere trasplante hepático. Por el contrario, el 30% al 40% de los pacientes mantiene una bioquímica hepática normal. Algunos factores de riesgo para 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 viral parecen no tener una influencia decisiva.⁶⁴

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 verificado 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 viral y el grado de inmunosupresión. Sin embargo, en algunos pacientes la

enfermedad hepática se mantiene estable, mostrando un patrón histológico y clínico sin progresión.⁶⁴

Las enfermedades cerebrovasculares siguen siendo una causa importante de muerte en estos pacientes, lo cual se encuentra en correspondencia con los informes internacionales.⁶⁵

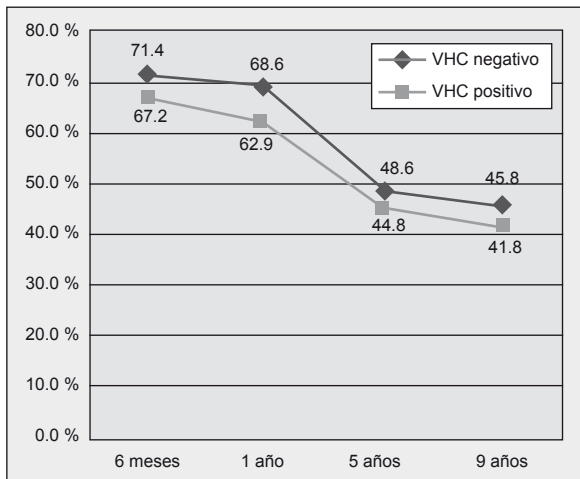


Figura 3.

En la Figura 3, donde se muestra la supervivencia de injerto, podemos observar que en los receptores VHC positivos la supervivencia fue del 67.2%, 62.9%, 44.8% y 41.8% a los seis meses, al año, a los cinco años y a los nueve años, respectivamente; mientras que en los pacientes que recibieron TR con VHC negativo la supervivencia del injerto resultó en un 71.4%, 68.6%, 48.6% y 45.8% a los seis meses, al año, a los cinco años y a los nueve años, en igual orden ($p = 0.0171$, comparando pares de valores como estimación estadística).

En los últimos años se ha puesto de manifiesto una mejora significativa de los resultados de supervivencia del TR cadavérico. La mejora del estado clínico del paciente en diálisis (una mejor nutrición, la introducción de la eritropoyetina), una más cuidadosa selección de los pacientes evitando y corrigiendo los factores de riesgo (como la enfermedad cardiovascular, por ejemplo), los avances en la técnica quirúrgica, la mejor selección del donante, los nuevos líquidos de preservación, la utilización de fármacos antivirales muy efectivos (ganciclovir), la ciclosporina y los nuevos inmunosupresores pueden considerarse factores muy importantes que han contribuido al espectacular avance del TR cadavérico.⁶⁶

La utilización conjunta de CyA con otros inmunosupresores ha permitido alcanzar, para los TR cadavéricos, una supervivencia del injerto al año superior al 85%, y a los tres años, superior al 75%. Esta mejora en la supervivencia del aloinjerto renal se ha acompañado de una supervivencia del paciente, mayor del 90% a los tres años.⁶⁶

Con la incorporación de inmunosupresores más potentes en la década de 1990, como el tacrolimus, en experiencia multicéntrica se ha informado un índice de supervivencia del injerto al año, con donantes cadavéricos en el primer trasplante de adulto de 91%.⁵⁰

Esta gran mejora en los resultados a corto plazo no se ha acompañado de una mejora tan clara en los resultados a largo plazo. La vida media de los aloinjertos renales (entendiendo por vida media el número de años transcurridos para que fracase el 50% de los injertos funcionantes al año del trasplante), no se ha visto modificada

sustancialmente en las dos últimas décadas, y es en la actualidad de unos 10 años para los trasplantes de donante cadavérico. Esta vida media es similar a la que se obtiene con los injertos de donante vivo no emparentado o con HLA semiidéntico, situándose en estos casos alrededor de los 12 años. Es importante destacar que la vida media de los injertos renales de donante vivo HLA idéntico es superior a los 20 años.⁶⁷

Cuando se analizan las curvas de supervivencia de los injertos renales a largo plazo se observa una pérdida constante a lo largo del tiempo; y aunque en los últimos años ha habido una paulatina disminución de estas pérdidas, ha sido en una proporción menor que la conseguida para el primer año postrasplante, es decir no se ha conseguido, al menos en el trasplante de donante cadavérico, una mejora sustancial a largo plazo.⁶⁷

En el presente estudio, la supervivencia del injerto al año en los dos grupos muestra resultados inferiores a los estudios consultados,⁵⁰ lo cual podría estar en relación con la alta incidencia de rechazos y la utilización de una ciclosporina con mucha variabilidad en la absorción, biodisponibilidad y dificultades en el seguimiento de la monitorización de sus niveles en sangre.

En la Figura 4, donde se muestra la supervivencia del receptor, podemos observar que en los receptores portadores del virus de la hepatitis C la supervivencia del injerto fue del 92.6%, 89.6%, 74.6% y 73.1% a los seis meses, al año, a los cinco años y a los nueve años, respectivamente; mientras que en los pacientes que recibieron TR con VHC negativo la supervivencia resultó en un 94.3% a los seis meses y al año, manteniéndose en un 82.9% a los 5 y 9 años ($p = 0.31184$).

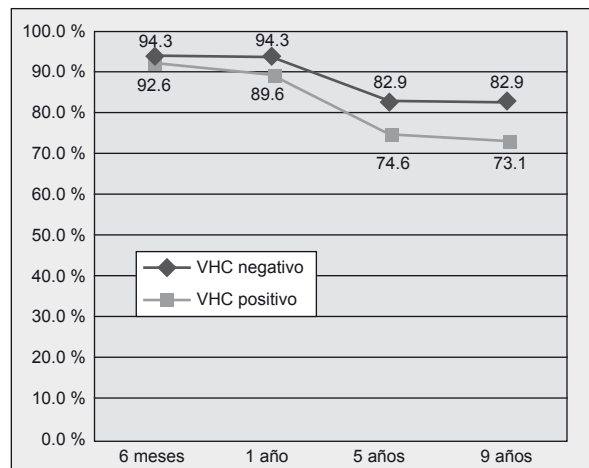


Figura 4.

La infección por VHC después del TR no tiene un impacto negativo en la supervivencia del paciente ni en la del injerto en la mayoría de las series.⁶⁸⁻⁷⁰ Un reciente artículo de Kliem y colegas,⁷¹ con 162 pacientes con TR VHC positivos, con un seguimiento medio de 7.4 años, muestra que la supervivencia del paciente y del injerto es similar a la de los pacientes VHC negativos con un protocolo que incluye esteroides y ciclosporina. También, que sólo un 4.3% de los pacientes VHC positivos presentaron EHC y un 9.3% del grupo falleció, pero ninguno a causa de cirrosis. En un estudio muy interesante, Knoll y colaboradores compararon la evolución de pacientes VHC positivos con TR *versus* los pacientes VHC positivos en diálisis en lista de espera para el trasplante. Aunque

ambos grupos eran comparables, la supervivencia del paciente fue menor en el grupo de pacientes en diálisis, a la espera de un trasplante con un seguimiento de al menos dos años.⁷² Por lo tanto, los pacientes VHC positivos con TR tienen mejor supervivencia que los pacientes en diálisis, aceptables para recibir un trasplante pero todavía en la lista de espera.

Sin embargo, Pereira y su equipo⁷³ han comunicado una elevada mortalidad (41%) y un aumento del riesgo de muerte tras el trasplante, especialmente por sepsis, en pacientes VHC positivos antes del trasplante, comparados con los pacientes VHC negativos.

En un artículo más reciente, Bouthot y colaboradores añaden que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos con un seguimiento mayor respecto de la pérdida del injerto, pero la mortalidad permanecía significativamente elevada en el grupo de pacientes VHC positivo.⁷⁴ Es interesante que los pacientes con infección por VHC adquirida en el trasplante no mostraran ninguna diferencia respecto de los sujetos que recibieron riñones de donantes con anticuerpos anti-VHC negativos. Los autores explican esta elevada mortalidad por la larga duración de la infección por VHC y por la gravedad de la enfermedad hepática pretrasplante. Otra explicación importante podría ser el grado de inmunosupresión. De hecho, en nuestra experiencia, la supervivencia del paciente a los seis años es del 93% en el grupo de individuos VHC positivo,

sin que existan diferencias con el grupo VHC negativo, usando un protocolo inmunosupresor poco intensivo.⁷⁵

En resumen, mientras que algunos autores no encuentran diferencias en las tasas de supervivencia entre sujetos VHC positivos y VHC negativos, otros, por el contrario, describen una mayor mortalidad e incremento de las pérdidas de los injertos. Es posible que diferencias en el tiempo de seguimiento, el emparejamiento de la seropositividad entre donante y receptor, la inmunosupresión recibida o los cuadros comórbidos acompañantes, como la diabetes mellitus, puedan explicar estas diferencias.

Conclusiones

En nuestro estudio predominaron los pacientes trasplantados del grupo etario de 30 a 44 años y los del sexo masculino; la prevalencia del virus de la hepatitis C en la población trasplantada fue alta. Se observó una mayor tendencia a presentar diabetes mellitus postrasplante y rechazo agudo en los receptores portadores del VHC. El fallecimiento del paciente y el rechazo agudo constituyeron las causas más frecuentes de pérdida de la función de injerto en ambos grupos. La enfermedad cardiovascular y la sepsis generalizada fueron las causas más frecuentes de mortalidad en ambos grupos, observándose un mayor número de casos en los pacientes VHC positivos. Los receptores VHC positivos presentaron tendencia a una menor supervivencia del injerto y del paciente.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Behzad-Behbahani A, Mojiri A, Tabei SZ, Farhadi-Andarabi A, Pouransari R, Yaghobi R et al. Outcome of hepatitis B and C virus infection on graft function after renal transplantation. *Transplant Proc* 37(7):3045-7, 2006.
- Pereira BJG. Hepatitis C infection and post-transplantation liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 10(Supl 1):58-67, 2005.
- Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 346:580-90, 2002.
- KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. Guideline 4: Management of HCV-infected patients before and after kidney transplantation. *Kidney Int* 73(Supl 109):S53-S68, 2008.
- Fabrizi F, Martín P, Ponticelli C. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kid Dis* 38:919-34, 2009.
- Morales JM, Campistol JM, Andres A, Rodicio JL. Glomerular diseases in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 6:511-5, 2002.
- Kamar N, Izopet J, Alric L, Guilbeaud-Frugier C, Rostaing L. Hepatitis C virus-related kidney disease: an overview. *Clin Nephrol* 69(3):149-60, 2008.
- Morales JM, Campistol JM, Andres A, Rodicio JL. Glomerular diseases in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 6:511-5, 1997.
- Ortega RJ. *Rev Col Gastroenterología* 20:32-42, 2007.
- Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 325:454-60, 2006.
- Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry Twenty Third Report 2009.
- Conway M, Catterall A, Brown E, et al. Prevalence of antibodies to HCV in dialysis patients and transplant recipients with possible routes of transmission. *Neph Dial Transplant* 7:1226, 2011.
- Base de Datos. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba, 2011.
- De Armas Bada JL. Comportamiento de la hepatitis C en el Servicio de Hemodiálisis de Camagüey. Trabajo de Terminación de la Especialidad para Optar por el Título de Especialista de Primer Grado en Nefrología, 2008.
- Domínguez-Gil B, Esforzado N, Campistol JM, Andres A, Morales JM. Use of hepatitis C-positive donors for kidney transplantation. *Transplant Rev* 21:195-203, 2007.
- Diego JM, Roth D. Treatment of hepatitis C infection in patients with renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7:557-82, 2010.
- Abbott KC, Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ, Agodoa LY, Holtzmuller KC, et al. Hepatitis C and renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 14:2908-18, 2003.
- Kliem V, Burg M, Haller H, Suwelack B, Abendroth D, Fritsche L, et al. Relationship of hepatitis B or C virus prevalences, risk factors, and outcomes in renal transplant recipients: analysis of German data. *Transplant Proc* 40:909-14, 2008.

19. Herbert L, Bonkovsky MD, Savant Mehta MD. Hepatitis C: A review and update. *Journal of the American Academy of Dermatology* 44(2), 2001.
20. Maluf DG, Fisher RA, King AL, Gibney EM, Mas VR, Cottenrell AH, et al. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: predictors of patient and graft survival. *Transplantation* 83:853-7, 2007.
21. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 29:257-63, 2009.
22. Pol S, Samuel D, Cadranet JF et al. Hepatitis and solid organ transplantation (review). *Transplant Proc* 32:454-7, 2000.
23. Mizrai R. Donante marginal renal. Riñón apto para trasplante. XIII Congreso Latinoamericano de Nefrología 2(1), 2004.
24. Oreopoulos DG, Dialyzing the elderly benefit of burden. *Nefrología* 17(Sup 3):S2-S8, 1997.
25. Jassal SV, Olpez G, Cole E. Transplantation on the elderly. A review. *Geriatric Nephrol Urol* 7:157-165, 1997.
26. Lagoa MR. Simposio sobre patología del trasplante: grupo Banff. [Fecha de acceso 14 de noviembre de 2003] URL disponible en: <http://www.diariomedico.com>.
27. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 74:427-37, 2010.
28. Pérez JL, Pumarola T. The microbiology laboratory: A key participant in transplantation. *Enferm Infec Microbiol Clin* 25(4):270-84, 2007.
29. Organización Nacional de Trasplantes. Documentos de consenso. Criterios de selección de donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones. 2ª Edición. Noviembre 2004. Disponible en http://www.ont.es/Consenso?id_nodo=263&accion=0&accion=0&keyword=&auditoria=F.
30. Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. New-onset diabetes mellitus after living donor liver transplantation: possible association with hepatitis C. *Transplant Proc* 38(9):2989-92, 2006.
31. Gavela E, Crespo JF, Sancho A, Avila A. Diabetes Mellitus postrasplante asociada a la hepatitis por virus C en el trasplante renal. *Nefrología* 24(1):7-8, 2004.
32. Borroto Díaz G et al. Impacto del virus de la hepatitis C en las complicaciones inmediatas y los trastornos metabólicos glucémicos del trasplante renal. *Rev Cubana Med* 47(4), 2008.
33. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3:178-185, 2003.
34. López R, Gentil MA. Minimal model analysis in nondiabetic renal transplant recipients with hepatitis C. *Transplant Proc* 37(3):1446-8, 2005.
35. Roland M, Gatault P, Al-Najjar A, et al. Early pulse pressure and low-grade proteinuria as independent long-term risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant* 8:1719-28, 2008.
36. Porrini E, Moreno JM, Osuna A, et al. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: a prospective and multicenter study. *Transplantation* 85(8):1133-8, 2008.
37. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, et al. Long term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* 41:464-470, 2003.
38. Montori VM, Basu A, Erwin P, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 25:583-592, 2002.
39. Melin J, Hellberg O, Larsson E, Zezina L, Fellström B. Protective effect of insulin on ischemic renal injury in diabetes mellitus. *Kidney Int* 61:1383-1392, 2009.
40. Wyzgal J, Paczek L, Ziolkowski J, et al. Early hyperglycemia after allogenic kidney transplantation. *Ann Transplant* 12(1):40-5, 2007.
41. Porrini E, Delgado P, Álvarez A, et al. The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 23(4):1436-41, 2003.
42. Bayés B, Granada ML, Pastor MC, et al. Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant* 7(2):416-22, 2007.
43. Porrini E, Delgado P, Bigo C, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 48(1):134-42, 2006.
44. Pouteil-Noble C, Tardy JC, Chossegros P, Mion F, Chevallier M, Gerard F, Chevallier P, Megas F, Lefrancois N, Touraine JL; Co-infection by hepatitis B and hepatitis C virus in renal transplantation: morbidity and mortality in 1.098 patients. *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 6):122-124, 2009.
45. Roth D, Zucker K, Cirocco R, De Mattos A, Burke GW, Nery J, Esquenazi V, Babischkin S, Miller J: The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int* 45:238-244, 2008.
46. Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 38(5):919-34, 2001.
47. Hernández D, Campistol JM, Rufino M, et al. Spanish Late Allograft Dysfunction Study Group. A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation* 88:803-9, 2009.
48. Hernandez D, Rufino M, Bartolomei S, Torres A, et al. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation* 79:337-43, 2005.
49. Sayegh M, Carpenter C. Transplantation 50 years later progress, challenges, and promises. *N Engl J Med* 351(26): 761-766, 2004.
50. Mármol A. Eras de inmunosupresión. Décima Ley. Trasplante renal y enfermedad renal crónica, sistema de leyes integradoras, Editorial Ciencias Médicas, pp. 116-121, 2009.
51. Grande JP, Cosio FG. Recurrent idiopathic membranous nephropathy: early diagnosis by protocol biopsies and treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Am J Transplant* 9:2800-7, 2009.
52. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 8:753-60, 2008.
53. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: A multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 123:615-620, 1995.
54. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JL et al. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int* 21:985-91, 2008.
55. Díaz Gómez JM, Impacto de los factores de riesgo cardiovasculares en el paciente trasplantado renal. Universidad Autónoma de Barcelona, 2008.
56. Lacombe M. Arterial complications after renal transplantation. *Bull Acad Natl Med* 188(5):767-78, 2004.
57. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation* 89:851-857, 2010.
58. Nicolucci A, et al. Effects of statins in patients with chronic

- kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *BMJ* 336:645-51, 2008.
59. Roth D: Hepatitis C virus: the nephrologists view. *Am J Kid Dis* 25:3-16, 2009.
60. Laquaglia MP, Tolkoff-Rubin NE, Deinstag JL y cols: Impact of hepatitis on renal transplantation. *Transplantation* 32:504-507, 2008.
61. Singh N, Goyowski T, Wagener MM, Marino IR: Increased infections in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus hepatitis. *Transplantation* 61:402-406, 2009.
62. Rao KV, Ma. J: Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 62:1765-1769, 2009.
63. Morris P, Johnson R, Fuggle S, Belger M, Briggs J; on behalf of the HLA Task Force of the Kidney Advisory Group of the United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA). Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. *Lancet* 354:1147-1152, 1999.
64. Morales JM. Renal transplantation in patients positive for hepatitis B or C (pro). *Transplant Proc* 30:2070-2, 2010.
65. Berthoux F; on behalf The European Expert Group for Renal Transplantation. The European Best Practice Guidelines for renal transplantation (part I). *Nephrol Dial Transplant* 15(suppl 7):1-85, 2009.
66. Rodrigo E, Miñambres E, Ruiz JC, et al. Prediction of delayed graft function by means of a novel web-based calculator: a single-center experience. *Am J Transplant* 12:240-4, 2012.
67. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 57:466-75, 2011.
68. Orloff SL, Stempel CA, Wright TL, Tomlanovich SJ, Amend WJC, Stock PG, Meltzer JS, Vincenti F. Long-term outcome in kidney transplant patients with hepatitis C (HCV) infection. *Clin Transplant* 9:119-124, 1995.
69. Alivannis P, Derveniotis V, Dioudis C, Grekas D, Mandravelli P, Vasiliou S, Tourkantonis A: Hepatitis C virus antibodies in hemodialysed and in renal transplant patients: Correlation with chronic liver disease. *Transplant Proc* 23:2662-2663, 2008.
70. Lau JYN, Davis GL, Brunson ME, Qian KP, Kin HJ, Quan S, Dinello R, Polito AJ, Scornik JC: Hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Hepatology* 18:1027-1031, 2008.
71. Kliem V, Van den Hoff U, Brunkhorst R, Tillmann HL, Flik J, Manns MP, Pichlmayer R, Koch KM, Frei U. The long-term course of hepatitis C after kidney transplantation. *Transplantation* 62:1417-1421, 2010.
72. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis JJ, The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C positive end-stage renal disease patients. *Am J Kid Dis* 29(4):608-614, 2004.
73. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 325:454-460, 2001.
74. Bouthot BE, Murthy BVR, Schmid H, Levey AS, Pereira BJG. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection among organ transplanted recipients. Implications for policies on organ procurement. *Transplantation* 63:849-853, 2006.
75. Morales JM, Corell A, Muñoz MA, Gota R, Muñoz de Bustillo E, Andrés A, Fuertes A. Renal transplant patients with HCV infection have less rejection and excellent survival figures with a less aggressive immunosuppressive protocol in spite of a higher incidence of severe infections. *ASTP Congress, Chicago 2007*; p 121 (abstract).

Información relevante

Evolución de receptores de trasplante renal infectados por el virus de hepatitis C adquirida en hemodiálisis

Respecto al autor

Francisco Prieto García. Doctor en Química por la Universidad de Valladolid, España en 1997, especialidad Química Analítica Ambiental. Profesor-Investigador Titular en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo en México, miembro del Cuerpo Académico de Ciencias Ambientales y Líder de la Línea de Generación y Aplicación del Conocimiento en Toxicología y Salud Ambiental. Más de 80 artículos publicados en los últimos 10 años, participación en Congresos Nacionales e Internacionales (más de 60) con presentación de una gran diversidad de trabajos. Temas de interés Toxicología, Salud y Ambiente.

Respecto al artículo

Se analiza la evolución de los pacientes receptores de trasplante renal con infección por el virus de hepatitis C adquirida en hemodiálisis con respecto a los pacientes que no se infectaron, en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Camagüey, Cuba, entre enero de 2003 y diciembre de 2012. El fallecimiento del paciente y el rechazo agudo constituyeron las causas más frecuentes de pérdida de la función del injerto en ambos grupos.

El autor pregunta

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se ha convertido en uno de los principales problemas que impactan de forma negativa sobre los resultados del trasplante renal. Los receptores en hemodiálisis que presentan infección por el VHC tienen mayor incidencia de infecciones graves oportunistas, diabetes mellitus postrasplante y enfermedades glomerulares, incluyendo nefropatía crónica del injerto.

¿Cuál es la prevalencia del rechazo agudo y de diabetes mellitus en receptores de trasplante renal portadores de infección por el virus de hepatitis C?

- A** Baja, a edades avanzadas.
- B** Muy alta, a edades avanzadas.
- C** Rechazo agudo en receptores portadores del VHC.
- D** Enfermedad cardiovascular y sepsis generalizada.
- E** Ninguna de las anteriores.

Corrobre su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/147129

Palabras clave

virus de la hepatitis c, trasplante renal, hemodiálisis, diabetes mellitus, rechazo agudo

Key words

hepatitis c virus, renal transplantation, hemodialysis, diabetes mellitus, acute rejection

Lista de abreviaturas y siglas

VHC, virus de la hepatitis C; TR, trasplante renal; DBT, diabetes mellitus; anti-VHC, anticuerpos para virus C; EHC, enfermedad hepática crónica; DBTPT, diabetes mellitus postrasplante; IMC, índice de masa corporal; HLA, *human leukocyte antigen*.

Cómo citar

Prieto García F, Millet Tores D, Curbelo Rodríguez L, Ávila Riopedre F, Benítez Méndez M. Evolución de receptores de trasplante renal infectados por el virus de hepatitis C adquirida en hemodiálisis. *Salud i Ciencia* 21(5):482-93, Ago 2015.

How to cite

Prieto García F, Millet Tores D, Curbelo Rodríguez L, Ávila Riopedre F, Benítez Méndez M. Evolution of kidney transplant recipients with hepatitis C acquired in hemodialysis. Salud i Ciencia 21(5):482-93, Ago 2015.

Orientación

Clínica, Epidemiología

Conexiones temáticas

Atención Primaria, Diabetología, Infectología, Medicina Familiar, Medicina Interna, Nefrología y Medio Interno, Salud Pública, Toxicología, Trasplantes, Urología.