



GUIA PARA EL MANEJO DE PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES CON VIRUS DE HEPATITIS B Y VIRUS DE HEPATITIS C

CENTRO DE NEFROLOGIA DEL HOSPITAL DE CLINICAS

UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL

AUTORES : Dra.Rossana Astesiano, Dra.Mariana Seija, Dr.José Santiago y
Dr.Marcelo Nin

Elaborado : Noviembre del 2021

INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS B EN TRASPLANTE RENAL

La infección por virus de la hepatitis B (VHB) en trasplante renal es un factor de riesgo para disfunción hepática(1). Estatus serológico VHB del donante determinara el riesgo de “infección de novo” del receptor, mientras que estatus serológico del receptor y tipo de la inmunosupresión empleada van a determinar el riesgo de reactivación de la infección VHB(1)(2).

Prevalencia de la infección por VHB en diálisis y trasplante renal

La vacunación contra el VHB en pacientes con enfermedad renal crónica, y control de la transmisión del virus en unidades de hemodiálisis, han disminuido la prevalencia del VHB tanto en diálisis como en trasplante renal, alcanzando 0.84% en pacientes que inician diálisis.(3).La prevalencia HBsAg (+) en pacientes en diálisis en Uruguay varió entre 1 a 4%, desde el año 1998 a la fecha. En el reporte del Registro Uruguayo de Diálisis se evidencio un 2% de pacientes con HBsAg (+), un 3% con anti-HBc (+) , un 63% de los pacientes inmunizados por vacuna, con un 32% de pacientes susceptibles(4). En cuanto a los donantes, según la Organización nacional de trasplantes (ONT),

prevalencia de donantes HBsAg positivos fue 0.1%, y la de donantes anti-HBc positivos de 10%(5).

Factores de riesgo de reactivación del VHB y de falla hepática en trasplante renal.

El riesgo de reactivación del VHB post trasplante renal se relaciona con el estatus infeccioso del receptor al trasplante, y también con el tipo de inmunosupresión empleada(6)(7). Pacientes anti-HBc(+), como HBsAg(+), tienen riesgo de reactivación, siendo mayor en el último grupo(8)(9).

Factores de riesgo para infección “de novo” por VHB post trasplante renal

Ocurre en receptor sin infección o inmunidad previa al VHB, y que recibe un injerto de donante con infección crónica o previa por VHB (anti-HBc (+) con/sin HBsAg (+)) (1). Según la situación infecciosa del donante tendríamos:

- **Donante HBsAg (+):** riesgo de transmisión a receptor sin inmunidad es muy alta. Esta infección de novo se puede asociar a una elevada mortalidad por falla hepática. El trasplante en estas condiciones solo se considerará de excepción, y siempre asociando a antivirales e inmunoglobulina anti-VHB(6). En Uruguay los donantes con HBsAg positivo no son aceptados para trasplante.
- **Donante anti-HBc (+) (con HBsAg (-)):** riesgo para infección de novo del receptor sin inmunidad es 0 a 5%(10). En pacientes inmunizados el riesgo de infección es muy bajo.

Evaluación previa al trasplante renal

El estatus serológico de la dupla receptor/donante deberá evaluarse previo al trasplante, para determinar los riesgos de infección “de novo” o de una reactivación por VHB.

Estatus del Receptor al Trasplante Renal

Se debe solicitar al receptor el HBsAg, anti-HBc y antiHBs(11). Estudios adicionales a estos marcadores, dependerá de los resultados obtenidos.

- ❖ **Receptor antiHBs (+).** Receptores con títulos de antiHBs > 10 (UI)/ml tiene inmunidad contra el VHB, tanto por vacunas o infección previa (asocia anti-HBc (+)). Si el paciente fue vacunado y el título de anticuerpos < 10 UI/ml, es recomendado realizar booster de vacuna.
- ❖ **Receptores con HBsAg (-), anti-HBc y antiHBs negativos.** Estos pacientes deben recibir la vacuna contra VHB previo al trasplante. Si no desarrolla anticuerpos el paciente puede estar en riesgo de infección de novo.

- ❖ **Receptor con HBsAg (+).** Debe estudiarse AgVHBe y DNA VHB, así como presencia de cirrosis. En pacientes con cirrosis descompensada e hipertensión portal, se debe considerar el trasplante combinado hepato-renal.
- **Receptores con anti-HBc (+).** Se debe medir nivel de DNA VHB en sangre. Si el DNA VHB es positivo se debe iniciar terapia antiviral para prevenir la reactivación del virus. Si el DNA es negativo, se puede realizar booster de vacuna contra el VHB, con control de títulos de anticuerpos.

Estatus serológico de donante (vivo/cadáverico)

Los donantes deben testarse para HBsAg y anti-HBc. Si estos anticuerpos son positivos debería realizarse el DNA VHB.

Estrategia al Trasplante Renal según el estatus viral del donante/receptor

❖ Donante con infección VHB crónica (HBsAg (+)).

El trasplante renal con donante HBsAg (+) debería evitarse en receptores sin inmunidad y/o con anti-HBc positivo, dado el riesgo de una hepatitis aguda grave post trasplante(12)(13). En nuestro medio no se aceptan estos donantes para trasplante renal. El injerto de un donante con infección crónica VHB podría usarse en ciertas condiciones de excepción, como:

- Receptor sin inmunidad para VHB, pero con riesgo vital. Los antivirales y globulina anti VHB son mandatorios en esta situación.
- Receptor HBsAg positivo o con AcVHBs > 10 UI/ml por infección previa (anti-HBc positivos). La terapia antiviral está indicada al trasplante.
- Receptores con antiHBs > 10 UI/ml post vacuna. Terapia antiviral está indicada al menos por los 12 meses iniciales.

❖ Donante con infección VHB previa (anti-HBc (+) - HBsAg (-))

En receptores sin antiHBs o con antiHBs < 10 UI/ml, deberían recibir tratamiento anti viral al menos por 12 meses para reducir el riesgo de transmisión, que aún sin tratamiento antiviral es bajo (14). En nuestro medio trasplantamos estos donantes solamente a receptores inmunizados con títulos > de 10 UI/ml.

Estrategias de terapia anti viral al Trasplante

La indicación de terapia anti viral al trasplante renal estará determinada por el riesgo de infección de novo o de reactivación del VHB. Los siguientes receptores no requerirán terapia anti viral contra el VHB al trasplante renal:

- **Receptor sin evidencia de inmunización previa VHB**, que recibe un riñón de donante inmunizado por vacunas.
- **Receptor inmunizado por vacunas (antiHBs > 10 mIU/ml)**, que recibe riñón de paciente con infección previa VHB (HBsAg negativo / anti-HBc positivo), con DNA VHB negativo.

Los siguientes receptores deberían recibir terapia anti viral al trasplante para prevenir la infección de novo:

- **Receptores sin inmunidad por VHB**, al recibir un riñón de donante con infección crónica VHB (HBsAg (+)) o con infección previa (HBsAg (-) y anti-HBc (+)).
- **Receptores inmunizado por vacuna (antiHBs (+) y anti-HBc (-))**, al recibir un injerto de un donante con infección crónica VHB (HBsAg (+)).

Los siguientes receptores deberían recibir terapia anti viral al trasplante para prevenir la reactivación por VHB:

- **Receptor con infección crónica VHB (HBsAg (+))**. Debe recibir terapia anti viral para prevenir la reactivación VHB. En pacientes con infección crónica por VHB que recibían terapia antiviral previa al trasplante renal, esta debe continuar indefinidamente. Pacientes con infección crónica VHB, que no están recibiendo antivirales, deben iniciarla al trasplante.
- **Receptor con infección previa VHB (HBsAg (-)/anti-HBc (+))**, aún si tuvieran antiHBs positivos (infección VHB resuelta). La decisión de iniciar terapia anti viral en este grupo puede variar, y no hay evidencia de alta calidad para apoyar una conducta u otra. Algunos expertos administran tratamiento antiviral a todos los pacientes, mientras otros solo en caso de recibir altas dosis de inmunosupresión, o agentes que asocian alto riesgo de reactivación viral (por ejemplo rituximab, belatacept o alemtuzumab)(15)(16).

Terapia antiviral contra el VHB

El tenofovir o entecavir son de elección en receptores de trasplante renal con infección por VHB, dado su potencia antiviral, bajo grado de resistencia, y su perfil de seguridad.

El tenofovir alanfenamide, a diferencia del tenofovir disoproxil, se asocia con menor toxicidad renal, y no necesita ajuste de dosis con filtrado glomerular $> 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (17). Tanto el tenofovir y la entecavir son de elección sobre la lamiduvine, en el contexto de trasplante, porque que esta última se asocia a alta frecuencia de resistencia con uso prolongado. El alfa Interferon en trasplante renal, esta desaconsejado dado que puede precipitar rechazo agudo del injerto.

Duración de la terapia anti viral. Una vez iniciada la terapia anti viral, la duración de la misma estará condicionada con la situación clínica:

- Para receptores con infección crónica previa por VHB, que iniciamos terapia anti viral para prevenir la reactivación del VHB, se administrara en forma crónica.
- Para receptores inmunizados por vacuna, que iniciaron terapia antiviral por recibir un injerto de donante HBsAg positivo, se continuará la terapia por lo menos 12 meses. Se controlara cada 3 meses durante el primer año, con DNA VHB, HBsAg y anti-HBc. Si al fin del año, estos marcadores son negativos y persiste con antiHBs $> 10 \text{ mlU/ML}$, se podría suspender la terapia, con controles de DNA VHB cada 6 meses.
- Para receptores sin inmunidad al VHB, si recibieron un injerto de donante con infección previa de VHB, la terapia anti viral debe continuarse por un mínimo de un año. Se controlara cada 3 meses durante el primer año, con DNA VHB, HBsAg y anti-HBc. Si al fin del año, estos marcadores son negativos se podría suspender la terapia, con controles de DNA VHB cada 6 meses. La terapia anti viral debería continuarse en forma indefinida si recibió un injerto con donante antiHBs positivo.

El uso de Inmunoglobulina anti VHB se aconseja al trasplante para prevenir infección de novo en la situación de donante con infección a VHB, y con un receptor sin evidencia de inmunidad.

Manejo de la inmunosupresión

Para pacientes con infección a VHB, se aconseja el uso de la menor inmunosupresión necesaria para prevenir el rechazo del injerto. En pacientes de bajo riesgo inmunológico el objetivo sería disminución de esteroides a la menor dosis posible.

Rituximab. En receptores con infección previa a VHB, que reciban rituximab, deben iniciar terapia preventiva antiviral, independiente de su estatus de acVHBs. El rituximab

se asocia con altos rangos de reactivación del VHB, aún en pacientes inmunizados secundarios a una infección previa(15).

Manejo de la reactivación de la infección por el VHB post trasplante renal

Los pacientes que presenten una reactivación de la infección del VHB post trasplante, deberán recibir terapia antiviral en forma crónica mientras se requerirá la terapia inmunosupresora.

INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS C EN TRASPLANTE RENAL

Manejo de la hepatitis C en la evaluación pre-trasplante renal.

La infección por VHC no es una contraindicación para el trasplante renal y si bien los resultados son peores con la infección, el trasplante ha demostrado ofrecer beneficios en términos de sobrevida con respecto a los que se mantienen en lista de espera o diálisis. (18,19). La menor sobrevida del injerto y del paciente en presencia de VHC se atribuye a la progresión de la hepatopatía, el riesgo de otras infecciones, desarrollo de glomerulopatías y complicaciones metabólicas como la diabetes post trasplante. (20)

Cribado de la Hepatitis C en el Pre trasplante renal : Se recomienda que los pacientes evaluados para trasplante renal deba realizarse screening para Hepatitis C. Los test disponibles son la serología y el test de detección de de ácidos nucleicos.

El test de ácidos nucleicos es el test de referencia para determinar la infección activa. En pacientes inmunocompetentes es costo efectivo el uso de serología. Sin embargo, en los pacientes en diálisis o receptores de trasplante pueden existir falsos negativos; y en estos casos el test de ácidos nucleicos puede ser el más apropiado y es el que se recomienda por las Guías KDIGO.(21) Por tanto, la elección del método debe adaptarse a la prevalencia de Hepatitis C en el medio, en las unidades con alta prevalencia debe considerarse el test de ácidos nucleicos como el test inicial. (22,23)

Se recomienda repetir cada 6 meses el screening. En este intervalo de tiempo, la monitorización mensual de los niveles de alanine aminotransferasa (ALT) puede utilizarse como método de vigilancia. (21)

En Uruguay el cribado del virus de Hepatitis C en los Centros de Diálisis se ha realizado desde el año 1993; constatándose una disminución en el porcentaje de pacientes

seropositivos desde 24% a 1.4 % en el año 2018. (24) Dada la baja prevalencia en diálisis, el método más utilizado para el screening es la serología.

En aquellos pacientes con serología positiva y un test de ARN positivo confirma la infección. En los pacientes con infección por Hepatitis C se recomienda determinar la severidad enfermedad hepática, ya que puede determinar la indicación de trasplante renal aislado o hepatorenal simultáneo. La evaluación de enfermedad hepática, se puede realizar por métodos invasivos (biopsia hepática) y no invasivos (elastografía/fibroscan o score APRI).(25)

Decisión de tratamiento de la hepatitis C en la valoración pre-trasplante.

El objetivo del tratamiento es la respuesta viral sostenida en vistas a prevenir las complicaciones de la enfermedad hepática por VHC y enfermedades extrahepáticas; mejorar la calidad de vida y prevenir la transmisión. La aparición de agentes antivirales directos ha cambiado la evolución de los pacientes con tasas de curación mayores a 95% y este beneficio incluye a pacientes con ERC E4-5y 5D. Los esquemas basados en interferon han dejado de utilizarse frente a la baja tasa de respuesta y el riesgo de rechazo y pérdida del injerto post-trasplante.

Se recomienda que todos los candidatos a trasplante renal con infección crónica sean tratados con antivirales directos. La oportunidad del tratamiento de la hepatitis C con respecto al trasplante sigue siendo uno de los temas controversiales, debe ser individualizado y basarse en:

- tiempo estimado de realizar el trasplante que varía de acuerdo al tipo de donante (vivo o cadavérico).
- severidad de la hepatopatía – grado de fibrosis
- presencia de manifestaciones extrahepáticas
- disponibilidad de fármacos y acceso al mismo. (19)

En los casos de TR de donante vivo, el tiempo estimado de realización define la oportunidad de tratamiento. Considerando que el tiempo de tratamiento son 12 semanas, y se requieren 12 semanas adicionales para confirmar la respuesta viral sostenida. Si el tiempo de estimación es menor a este periodo (24 semanas), se prefiere realizar el tratamiento post-TR. De lo contrario, se trata antes. (25).En el caso de donantes fallecidos. Se recomienda que los donantes VHC (+) se destinen a receptores VHC (+). Si la aceptación de estos donantes VHC (+), determina que el tiempo en lista de espera disminuya se recomienda realizar tratamiento post-TR. Los pacientes deben dar el consentimiento informado para ésta estrategia. El tratamiento se puede instalar cuando

el paciente se encuentre bajo un régimen de inmunosupresión estable. Al momento en Uruguay, no existe una política institucional de la aceptación de donantes con VHC (+) para receptores VHC (-). En los países en los que se realiza esta estrategia, el tratamiento de la Hepatitis C se realiza en el post-trasplante.

Disponibilidad de fármacos para ERC avanzada y acceso al mismo.

El esquema de AAD a utilizar depende del grado de insuficiencia renal. Los esquemas basados en Sofosbuvir actualmente no están indicados con Clearance de Creatinina < 30 ml/min/1,73 m² donde quedan incluidos los pacientes con indicación de trasplante renal; aunque estudios de la vida real muestran que Sofosbuvir podría ser seguro en este subgrupo de pacientes.(21) La recomendación para los pacientes con ERC extrema incluidos aquellos en diálisis es Elbasvir/Grasoprevir (estudiado para genotipo 1) y Glecaprevir/Pibrentasvir (pangenotípico). Esto se basa en su alta eficacia y seguridad con respuestas virales sostenida de 99 y 100%. El esquema con cobertura del Fondo Nacional de Recursos en los pacientes candidatos a trasplante (Clearance de Creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) es Glecaprevir/Pibrentasvir. Se debe mantener seguimiento estrecho de la función renal, efectos secundarios y niveles de inmunosupresores. Pueden ser necesarios ajustes de dosis y en particular se ha descrito un descenso de niveles de anticalcineurínicos durante o al final del tratamiento por mejoría del metabolismo hepático.

1. Levitsky J, Doucette K. Viral hepatitis in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013;13(SUPPL.4):147–68.
2. Harmancı Ö, İlin S, Öcal S, Korkmaz M, Moray G, Çolak T, et al. The effect of hepatitis B Virus on graft and overall survival in kidney transplant patients. Exp Clin Transplant. 2015;13.
3. Isnard Bagnis C, Couchoud C, Bowens M, Sarraj A, Deray G, Turret J, et al. Epidemiology update for hepatitis C virus and hepatitis B virus in end-stage renal disease in France. Liver Int. 2017;37(6).
4. RUD. Informe Anual. 2018
5. GESITRA. Junio 2019. 2019.
6. Kanaan N, Kabamba B, Maréchal C, Pirson Y, Beguin C, Goffin E, et al. Significant rate of hepatitis B reactivation following kidney transplantation in patients with resolved infection. J Clin Virol. 2012;55(3).

7. Lee J, Park JY, Kim DG, Lee JY, Kim BS, Kim MS, et al. Effects of rituximab dose on hepatitis B reactivation in patients with resolved infection undergoing immunologic incompatible kidney transplantation. *Sci Rep.* 2018;8(1).
8. Lee J, Park J, Lee J, Song S, Lee J, Kwon S-K, et al. The effect of rituximab on Hepatitis B reactivation in kidney transplant recipients with resolved Hepatitis B. *Am J Transplant.* 2016;16.
9. Kumar R, Kolli G. Reactivation of Hepatitis B After Kidney Transplant in a Patient with Resolved Hepatitis B Infection and Review of Literature. *Am J Gastroenterol.* 2016;111.
10. Mahboobi N, Tabatabaei S V., Blum HE, Alavian SM. Renal grafts from anti-hepatitis B core-positive donors: A quantitative review of the literature. Vol. 14, *Transplant Infectious Disease.* 2012.
11. Anna SF Lok. Hepatitis B virus: Screening and diagnosis - UpToDate. UpToDate. 2018;
12. Chanchaoentana W, Leelahavanichkul A. Kidney Transplantation from Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg)-Positive Living Donors to HBsAg-Negative Recipients: Benefits and Risks. Vol. 72, *Clinical Infectious Diseases.* 2021.
13. Magiorkinis E, Paraskevis D, Pavlopoulou ID, Kantzanou M, Haida C, Hatzakis A, et al. Renal transplantation from hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive donors to HBsAg-negative recipients: A case of post-transplant fulminant hepatitis associated with an extensively mutated hepatitis B virus strain and review of the current literature. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(4).
14. Ruebner RL, Moatz T, Amaral S, Reese PP, Blumberg EA, Smith JM, et al. Outcomes among children who received a kidney transplant in the united states from a hepatitis b core antibody-positive donor, 1995-2010. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5(4).
15. Lee J, Park JY, Huh KH, Kim BS, Kim MS, Kim S Il, et al. Rituximab and hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/anti-HBc-positive kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(4).
16. Fanouriakis A, Vassilopoulos D, Repa A, Boumpas DT, Sidiropoulos P. Hepatitis B reactivation following treatment with abatacept in a patient with past hepatitis B virus infection. Vol. 53, *Rheumatology (United Kingdom).* 2014.

17. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2018;67(4).
18. Sawinski D, Forde KA, Lo Re V, Goldberg DS, Cohen JB, Locke JE, et al. Mortality and Kidney Transplantation Outcomes Among Hepatitis C Virus–Seropositive Maintenance Dialysis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2019 Jun;73(6):815–26.
19. Sawinski D, Wong T, Goral S. Current state of kidney transplantation in patients with HIV, hepatitis C, and hepatitis B infection. *Clin Transplant*. 2020;34(10):1–12.
20. Reddy YN V., Nunes D, Chitalia V, Gordon CE, Francis JM. Hepatitis C virus infection in kidney transplantation-changing paradigms with novel agents. *Hemodial Int*. 2018 Apr;22:S53–60.
21. Duong MC, McLaws M-L. Screening haemodialysis patients for hepatitis C in Vietnam: The inconsistency between common hepatitis C virus serological and virological tests. *J Viral Hepat*. 2019 Jan;26(1):25–9.
22. Gordon CE, Balk EM, Francis JM. Summary of the 2018 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline on hepatitis C in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2019;32(2):187–95.
23. Awan AA, Jadoul M, Martin P. Hepatitis C in Chronic Kidney Disease: An Overview of the KDIGO Guideline. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2158–67.
24. Registro Uruguayo de Diálisis. 2018.
25. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170–218.