

Prevención de la infección por el virus de la hepatitis B en el trasplante hepático y renal

Juan M. Pascasio-Acevedo

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Nefrología Sup Ext 2013;4(3):60-6

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Apr.12082

RESUMEN

Los pacientes que van a recibir un trasplante hepático o renal, que conlleva un tratamiento inmunosupresor en el postrasplante, deben ser investigados en cuanto al estado serológico del virus de la hepatitis B (VHB), por el riesgo de reactivación del VHB que puede producirse. En el momento del trasplante, debe conocerse también la serología del VHB del donante, pues ello puede implicar también la necesidad de estrategias de prevención. Los niveles de ADN-VHB en el momento del trasplante condicionan el mayor o menor riesgo de reactivación, siendo deseable que los pacientes lleguen al trasplante con carga viral indetectable. En el caso del trasplante hepático por cirrosis o hepatocarcinoma por VHB, la profilaxis estándar es la combinación de inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) y análogo(s) de nucleós(t)ido(s) de forma indefinida. El uso de los análogos de última generación (entecavir, tenofovir) puede reducir los requerimientos de HBIG, especialmente en los pacientes con bajo riesgo de recurrencia. Los receptores de un injerto hepático de donante anti-HBc positivo deben recibir profilaxis indefinida con lamivudina. Los receptores de trasplante renal HBsAg (+) han de recibir profilaxis indefinida con análogos de última generación (entecavir, tenofovir), que se recomienda también en los receptores de un injerto renal de donante anti-HBc (+) que presente ADN-VHB en suero detectable. En el presente trabajo se revisa el estado actual de la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático y en el trasplante renal.

INTRODUCCIÓN. REACTIVACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS B

El trasplante hepático (TH) y el trasplante renal (TR), como otras situaciones de inmunodepresión, suponen un riesgo de reactivar una infección presente o pasada por el virus de la hepatitis B (VHB). Este, cuando infecta al hepatocito, se integra en su núcleo en una forma muy resistente de ADN-VHB, denominada ADN circular covalentemente cerrado (ADN-VHB ccc), que puede persistir indefinidamente en el hígado del individuo que ha tenido contacto con el virus, con independencia de que la infección persista y cronifique (HBsAg positivo) o se cure (HBsAg negativo), y presente marcadores de infección pasada (anti-HBc y/o anti-HBs positivo). El ADN-VHB ccc sirve de reservorio y de molde a partir del cual el VHB puede reactivarse en condiciones de inmunosupresión. Por ello, los pacientes trasplantados, que van a recibir tratamiento inmunosupresor de por vida, han de ser valorados como potenciales individuos en riesgo de sufrir una reactivación del VHB y deben recibir tratamiento profiláctico¹.

La reactivación de la infección por el VHB sigue tres fases: una primera fase replicativa, coincidente con la inmunosupresión, en la que el virus se multiplica y se detecta elevación en los niveles de ADN-VHB en el suero; una segunda fase que ocurre semanas o meses después, en la que se produce la respuesta inmune del huésped, provocando, por un lado, la reducción en los niveles de ADN-VHB y, por otro lado, la muerte de hepatocitos, puesta de manifiesto por la elevación de transaminasas en la sangre (fase de hepatitis), de gravedad variable (desde asintomática a fallo hepático fulminante y muerte); finalmente, una tercera fase de recuperación, en la que la evolución de la infección puede ser hacia la curación, hacia la cronicidad (es lo habitual en los trasplantados) o hacia la muerte si la hepatitis fue lo suficientemente grave. Es importante, por tanto, intentar siempre detectar la reactivación en la fase inicial, para poder iniciar tratamiento precoz que evite las consecuencias clínicas².

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

El VHB ha pasado en los últimos veinte años de ser una mala indicación de TH, con tasas de recurrencia de > 80 % y de mortalidad o necesidad de retrasplante del 50-70 % a los cinco años, a ser una excelente indicación de TH con tasas de supervivencia del 70-80 % a los cinco años, iguales o superiores

Correspondencia: Juan Manuel Pascasio Acevedo
Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
jmpascasio@gmail.com

res a otras indicaciones. Con las actuales pautas de profilaxis y tratamiento del VHB en el TH, la recurrencia del VHB post-TH es < 10 % y la mortalidad o la pérdida del injerto por recurrencia del VHB se sitúa en torno al 1 %. Un reciente estudio analiza los resultados de casi 6000 pacientes trasplantados por cirrosis o hepatocarcinoma por VHB, recogidos en el Registro Europeo de Trasplante Hepático, y muestra cómo la mortalidad o pérdida del injerto por recurrencia del VHB pasó del período de tiempo 1988-1995 a 2006-2010 del 21,5 % al 1,1 % (TH por cirrosis) y del 18,7 % al 3,6 % (TH por hepatocarcinoma)³.

Desde el trabajo inicial de Samuel et al.⁴, en el que se mostró el beneficio de la inmunoglobulina antihepatitis B (HBIG) en la prevención de la recurrencia del VHB post-TH, varios estudios han puesto de manifiesto que el factor fundamental que condiciona mayor riesgo de recurrencia es la carga viral, o marcadores relacionados con ella con el HBeAg (+), en el momento del TH⁵. La causa que motiva el TH también influye en la mayor o menor recurrencia del VHB tras el TH; así, los pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis D o trasplantados por fallo hepático fulminante se asocian a menores tasas de recurrencia que los trasplantados por cirrosis. También el hepatocarcinoma aumenta el riesgo de recurrencia del VHB, posiblemente en relación con la replicación viral en las células tumorales⁵.

Las pautas de profilaxis han ido cambiando con el tiempo, desde la HBIG en dosis altas por vía intravenosa en monoterapia⁴ o de lamivudina en monoterapia⁶, a pautas de tratamiento combinado (HBIG + lamivudina), con dosis más bajas de HBIG y por vía intramuscular⁷, a la retirada de la HBIG tras un tiempo de tratamiento combinado con análogos de los nucleós(t)idos (AN), continuando solo con AN⁸, al uso de los nuevos antivirales en combinación con HBIG^{9,10} o en monoterapia¹¹, o a intentos incluso de retirada de toda profilaxis en los pacientes de bajo riesgo¹². El objetivo ha sido optimizar el tratamiento profiláctico, intentando aumentar la eficacia y reducir los altos costes derivados del uso mantenido de HBIG, yendo a un tratamiento individualizado en función del mayor o menor riesgo de recurrencia^{5,13}.

1. Inmunoglobulina antihepatitis B

El primer estudio de Samuel et al., utilizando un protocolo de HBIG intravenosa en altas dosis (10 000 UI/día durante la primera semana, seguido de 10 000 UI a demanda para mantener títulos de anti-HBs > 100 UI/ml), redujo la tasa de recurrencia del VHB del 75 % al 36 % y ello se tradujo en una mejoría de la supervivencia del injerto y del paciente⁴. Otros estudios con pautas variables de HBIG han obtenido resultados similares. En general, se han seguido dos esquemas de dosificación de la HBIG: uno, utilizando dosis fijas, y otro, uti-

lizando dosis a demanda para obtener unos niveles de anti-HBs considerados «protectores», que también han sido variables, en general > 100 UI/ml. El fracaso del tratamiento en el 20-30 % es debido a la obtención de títulos insuficientes de anti-HBs o bien, más frecuentemente, al desarrollo de mutaciones en la región pre-S/S que condicionan falta de protección al anti-HBs administrado u obtenido mediante vacunación antes del TH⁵.

2. Lamivudina en monoterapia/adefovir en resistencias a lamivudina

Aunque con buenos resultados iniciales, la lamivudina en monoterapia se asocia al desarrollo de altas tasas de resistencia con el paso del tiempo, que llevan a una elevada tasa de recurrencia del VHB. Se ha comunicado recurrencia entre el 15 y el 41 % tras una mediana de seguimiento de entre 16 y 60 meses¹³.

El adefovir ha mostrado buenos resultados en el tratamiento de los pacientes resistentes a lamivudina antes y después del trasplante, con tasas de recurrencia del 9 % y sin desarrollo de resistencias¹³.

3. Tratamiento combinado con inmunoglobulina antihepatitis B intravenosa en dosis altas y lamivudina

Se han publicado numerosos estudios utilizando diferentes pautas de HBIG en dosis altas asociada a lamivudina, con muestras muy heterogéneas en cuanto a las características de los pacientes a su llegada al TH y los tiempos de seguimiento pos-TH, con tasas muy variables de recurrencia, entre el 0 y el 20 %¹⁴.

4. Tratamiento combinado con inmunoglobulina antihepatitis B intramuscular en dosis bajas y lamivudina

En un intento de reducir costos y hacer más cómoda la administración de la HBIG, se han utilizado protocolos de HBIG por vía intramuscular y en dosis mucho más bajas, en combinación con lamivudina, con resultados excelentes. Así, el estudio multicéntrico de Australia-Nueva Zelanda en un trabajo publicado inicialmente en el año 2000, y posteriormente, con mayor número de pacientes y seguimiento más largo, en el año 2007, mostró en una cohorte de 147 pacientes, utilizando dosis de 800 UI/día por vía intramuscular en la primera semana, seguido de 400-800 UI/mes, tras una mediana de seguimiento de 61 meses, una probabilidad actuarial de recurrencia del VHB del 1 % al año y del 4 % a los cinco años⁷. Otros estudios han mostrado tasas de recurrencia entre el 3,6 y el 14 %¹⁴.

5. Metaanálisis de estudios de profilaxis con inmunoglobulina antihepatitis B en monoterapia, análogos de los nucleós(t)idos en monoterapia o profilaxis combinada con inmunoglobulina antihepatitis B y análogos de los nucleós(t)idos

Dado el gran número de estudios publicados, muy heterogéneos entre sí, con cohortes muy variables en cuanto al número y las características, y con pautas de profilaxis muy diferentes, resulta útil la información obtenida de metaanálisis que agrupen a un número importante de pacientes. En este sentido, se ha publicado recientemente un amplio metaanálisis que incluye 46 estudios (entre 1998 y 2010) y 2162 pacientes que recibieron profilaxis con HBIG en monoterapia, AN (lamivudina o adefovir) o combinación de HBIG y AN, con diferentes regímenes de tratamiento¹⁵. La recurrencia, definida como reaparición de HBsAg o del ADN-VHB, tras una media de seguimiento de 21 meses⁶⁻⁸, fue del 5,6 % en el total de los estudios. Los resultados más destacables del estudio fueron:

- La profilaxis combinada con HBIG + AN consiguió menor tasa de recurrencias que la profilaxis con HBIG en monoterapia (6,6 % frente a 26,2 %; $p < 0,001$) o con AN solo (6,6 % frente a 19 %; $p < 0,001$).
- En la profilaxis combinada con lamivudina, solo el uso de altas dosis de HBIG ($\geq 10\,000$ U/día) durante la primera semana se asoció a menor tasa de recurrencias (3,2 % frente a 6,5 %; $p < 0,001$), sin que influyera la pauta de HBIG cuando se combinaba con adefovir.
- La profilaxis combinada de HBIG con adefovir (\pm lamivudina) consigue menor tasa de recurrencia que la combinación con lamivudina (2 % frente a 6,1 %; $p = 0,035$).
- En los pocos estudios incluidos, la profilaxis en monoterapia con adefovir no mostró recurrencias (0 %), frente al 25,4 % con lamivudina en monoterapia ($p < 0,001$).
- La recurrencia fue menos frecuente cuando el paciente llegaba al TH con ADN-VHB negativo (4,1 % frente a 9,4 %; $p = 0,001$).

6. Sustitución de inmunoglobulina antihepatitis B por vacunación frente al virus de la hepatitis B

Otro intento por ahorrar los inconvenientes de la HBIG ha sido procurar obtener títulos protectores de anti-HBs mediante vacunación, suspendiendo la HBIG. Aunque los resultados iniciales parecían prometedores con tasas de seroconversión a anti-HBs > 10 UI/ml en el 75-80 %, la proporción de pacientes que obtenían títulos > 100 UI/ml estaba en torno al 20 %, y en otros estudios, incluso por debajo. Además, los títulos tienden a descender rápidamente. Por ello, aunque se han comunicado resultados de vacunas de tercera generación con tasas altas de respuesta, con los datos disponibles en la actualidad no es posible recomendar su uso generalizado, al menos como estrategia aislada de profilaxis de la infección por VHB en el pos-TH¹³.

7. Tratamiento combinado (inmunoglobulina antihepatitis B y análogos de los nucleós(t)idos) seguido de retirada de la HBIG y continuación con análogos de los nucleós(t)idos

Basado en el hecho conocido de que la recurrencia del VHB es muy poco frecuente a partir del segundo año pos-TH, se ha investigado la retirada de la HBIG tras períodos muy variables, entre un mes y cinco años, de tratamiento combinado de HBIG y AN tras el TH, continuando con AN bien con lamivudina o con combinación de un análogo de nucleósido (generalmente lamivudina o emtricitabina, y ocasionalmente entecavir) y un análogo de nucleótido (generalmente adefovir y ocasionalmente tenofovir). Los estudios han mostrado en general aceptables resultados con tasas de recurrencia con el paso a lamivudina en monoterapia entre el 5 y el 17 %, si bien con cierta tendencia, en los ensayos controlados, a una menor tasa de recurrencia en el grupo que continuaba con la combinación^{5,9}. Un estudio multicéntrico realizado en nuestro país en 29 pacientes, que se aleatorizaban al mes del TH a continuar con el tratamiento combinado HBIG + lamivudina o a lamivudina en monoterapia, tras una mediana de seguimiento de 83 meses, no encontró diferencias significativas entre el grupo de tratamiento combinado y el que continuaba solo con lamivudina (11 % frente a 15 %)¹⁶. Los resultados de la continuación con la combinación de lamivudina y adefovir han mostrado mejores resultados que con lamivudina en monoterapia, con tasas entre el 0 y el 6 %^{5,17}. También la combinación, incluyendo análogos de última generación (entecavir y tenofovir), parece ofrecer mejores resultados que la monoterapia con lamivudina, con tasas de recurrencia entre el 0 y el 6,3 %^{5,8,15}. Por tanto, esta estrategia de tratamiento combinado con HBIG + AN durante un período de tiempo pos-TH seguida de retirada de HBIG y continuación con una combinación de un análogo de nucleósido y un análogo de nucleótido parece una buena estrategia, al menos en los pacientes con bajo riesgo de recurrencia. Es posible que con los nuevos antivirales (entecavir, tenofovir) pueda ser suficiente el mantenimiento en monoterapia, pero ello necesita ser probado.

8. Nuevos antivirales

El entecavir y el tenofovir son los antivirales de primera línea en el tratamiento de la hepatitis B por su mayor potencia y alta barrera genética¹ y esto hace que muy probablemente su utilización se generalice en la profilaxis de la recurrencia del VHB tras TH. Sin embargo, la información disponible hasta el momento es muy limitada^{8,15}. Se han comunicado resultados del uso de entecavir combinado con HBIG y en monoterapia. En el primer estudio se compara el tratamiento combinado de HBIG en dosis bajas y entecavir con HBIG y lamivudina, mostrando la superioridad del grupo de entecavir (0 % de recurrencia del VHB) sobre la lamivudina (11 %) ($p = 0,04$)¹⁰.

En el segundo estudio se investigó la persistencia o recurrencia del HBsAg (+) en una cohorte de 80 pacientes (74 % con ADN-VHB positivo en el momento del TH) que recibieron entecavir en monoterapia; tras una mediana de seguimiento de 26 meses (5-40), 28 (22,5 %) presentaron HBsAg (+), en 8 persistía el HBsAg y en 10 recurrió. El 94 % (17/18) tenían ADN-VHB (-) y solo 1 paciente tenía ADN-VHB (+).

La persistencia/recurrencia del HBsAg (+) pos-TH no se asoció a los niveles de ADN-VHB en el momento del TH y sí a la concentración de HBsAg en el momento del TH, que fue mayor en los HBsAg (+). Esto podría indicar que la determinación de la concentración de HBsAg en el momento del TH podría ser de utilidad para estimar el riesgo de recurrencia del VHB tras el TH. Asimismo, este estudio plantea la cuestión de cuál es la significación a largo plazo del HBsAg (+) con ADN-VHB (-).

9. Retirada completa de la profilaxis

Se ha investigado la retirada completa de la profilaxis en una cohorte de 30 pacientes con bajo riesgo de recurrencia del VHB, todos HBeAg (-) y ADN-VHB (-) en el momento del TH, que habían recibido durante al menos tres años profilaxis combinada con HBIG y lamivudina (\pm adefovir) tras el TH. A todos ellos se les retiró de forma secuencial la HBIG, y después la lamivudina, tras comprobar en biopsias hepáticas la negatividad del ADN-VHB total y del ADN-VHB ccc. Tras una mediana de seguimiento de 28,7 meses (22-42), se observó recurrencia del HBsAg en 5 (16,6 %), de los cuales solo 1 tuvo ADN-VHB (+) y elevación de transaminasas, con buena respuesta al tratamiento con tenofovir, en 1 se negativizó el HBsAg tras restituir el tratamiento con HBIG y en los otros 3 se produjo el aclaramiento espontáneo del HBsAg con seroconversión a anti-HBs. En el tejido hepático, los 5 pacientes con recurrencia mostraban ADN-VHB total (+), pero solo 1 tenía ADN-VHB ccc (+), que correspondía al paciente con ADN-VHB (+) en suero. De los 25 pacientes sin recurrencia, 23 tenían el ADN-VHB total y el ADN-VHB ccc (-) en tejido hepático y 2 mostraron ADN-VHB total (+) con ADN-VHB ccc (-)¹². Estos resultados abren la posibilidad teórica de poder utilizar la determinación del ADN-VHB en tejido hepático como herramienta para decidir en qué pacientes se podría retirar la profilaxis; sin embargo, no parece práctica, desde el punto de vista clínico, la realización seriada de biopsias hepáticas. Por otra parte, se necesitaría mejorar la fiabilidad y estandarización de estas técnicas que han mostrado resultados muy variables^{5,13}.

¿Debe cambiarse la definición de recurrencia del virus de la hepatitis B tras el trasplante hepático?

La recurrencia del VHB se define como la reaparición del HBsAg (+) tras el TH. Sin embargo, la observación de persistencia de ADN-VHB en el tejido hepático o en células mononucleares de san-

gre periférica (CMSP) en una proporción importante de pacientes sin evidencia de recurrencia del HBsAg hasta diez años después del TH plantea la cuestión de si no debe incluirse en la definición de recurrencia del VHB no solo el HBsAg (+), sino también la detección de ADN-VHB en suero, tejido hepático o en CMSP, debiendo tener en cuenta también la cifra de alanina aminotransferasa (ALT) y el daño histológico al considerar la enfermedad recurrente por VHB. La persistencia de la infección del VHB pone también en cuestión la retirada de la profilaxis del VHB tras el TH^{5,13}.

PROFILAXIS EN LOS RECEPTORES HBsAg NEGATIVO DE INJERTOS HEPÁTICOS DE DONANTES ANTI-HBc POSITIVO

El uso de donantes anti-HBc (+) en el TH conlleva un riesgo de desarrollo de infección por VHB *de novo* pos-TH del 25 al 95 % en función de la serología del VHB del receptor. Los receptores sin contacto previo con el VHB (anti-HBc negativo/anti-HBs negativo) presentan alto riesgo, los receptores anti-HBc (+) aislado o anti-HBs (+) aislado presentan un riesgo intermedio, mientras que los receptores anti-HBc (+)/anti-HBs (+) tienen un riesgo muy escaso¹⁸. En un metaanálisis de 21 estudios que incluían 788 pacientes trasplantados hepáticos HBsAg (-) que recibieron un injerto de donante anti-HBc (+), la tasa de infección *de novo* por VHB pos-TH fue del 48 % en los *naïve* para VHB, del 13,1 % en los anti-HBc (+) aislado, del 9,7 % en los anti-HBs (+) aislado y del 1,4 % en los anti-HBc (+)/anti-HBs (+)¹⁹. La observación de casos de hepatitis por VHB pos-TH en receptores anti-HBs (+) aislado que pueden haber sido obtenidos tras vacunación antes del TH que indica que la respuesta a esta no excluye el riesgo de desarrollar infección *de novo* tras el TH, por lo que estos pacientes deben recibir profilaxis o al menos ser monitorizados estrechamente en el seguimiento pos-TH. Teniendo en cuenta que la prevalencia de anti-HBc (+) en los donantes de nuestro país se sitúa en torno al 12 % y alcanza el 27 % en los > 65 años, que constituyen hoy en día una proporción significativa de la población donante en España, resulta claro que no es posible prescindir de estos y hace necesaria la profilaxis antihepatitis B en los que vayan a recibir injertos hepáticos de donantes anti-HBc (+)²⁰. En el metaanálisis citado anteriormente, se señala que la profilaxis con lamivudina, HBIG o la combinación de ambas reduce la tasa de infección por VHB pos-TH de forma significativa en todas las situaciones serológicas del receptor y, asimismo, se muestra que la lamivudina ofrece una eficacia similar a la combinación de lamivudina + HBIG, con tasas de infección por VHB del 0 % en los anti-HBc (+)/anti-HBs (+) y en los anti-HBs (+) aislado, del 3,4 % y 4 % en los anti-HBc (-)/anti-HBs (-) y del 4 % en los anti-HBc (+) aislado¹⁹. Otro metaanálisis en el que se incluyeron 13 estudios con 183 pacientes receptores de injerto de donante anti-HBc (+) y que reciben profilaxis con lamivudina en monoterapia o combinada con HBIG no encontró diferencias significativas en la tasa de infección por VHB tras el TH entre una y otra estrategia (2,7 % frente a 3,6 %; $p = ns$), tras una me-

diana de seguimiento de 25 y 31 meses, respectivamente¹⁸. Por tanto, la lamivudina parece una buena estrategia coste-efectiva de profilaxis en los pacientes que reciben un injerto hepático de donante anti-HBc (+) y debe ser administrada a los receptores con serología para el VHB negativa, con anti-HBc (+) aislado o anti-HBs (+) aislado, no siendo necesaria en los que tienen ambos (anti-HBc y anti-HBs) positivos, pero deben ser monitorizados cada tres meses^{1,18,19}.

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL HBsAg POSITIVO

La prevención y el control de la infección por el VHB en el paciente trasplantado renal va a tener un impacto favorable: evitando la progresión de la enfermedad hepática producida por el VHB y sus complicaciones (cirrosis y hepatocarcinoma), reduciendo la pérdida del injerto y disminuyendo la mortalidad global del paciente²¹. Un metaanálisis de estudios publicados en 2005 concluyó que la infección por VHB aumenta la mortalidad en el TR (riesgo relativo [RR], 2,49) y el riesgo de pérdida del injerto (RR, 1,4)²². Por ello, en todos los pacientes candidatos a TR ha de evaluarse el estado serológico del VHB y también habrá que tenerlo en cuenta en el donante en el momento del trasplante²³.

La prevalencia de HBsAg (+) en las unidades de diálisis de los países desarrollados va desde < 1 % al 7 %²¹. Sin profilaxis, en

más del 80 % de los casos va a progresar la enfermedad hepática asociada al VHB, con desarrollo de cirrosis en un 28 % tras una mediana de seguimiento de 66 meses²⁴.

La indicación de tratamiento de la infección por VHB en el paciente en hemodiálisis ha de ser la misma que en otras situaciones, valorando la ALT, niveles de ADN-VHB y la lesión histológica. Los fármacos de elección son el entecavir y el tenofovir con los ajustes de dosis correspondientes a la función renal¹, si bien la mayor parte de la experiencia comunicada ha sido con lamivudina. En el momento del TR, si el paciente no está en tratamiento antiviral, ha de comenzar profilaxis que deberá mantener de forma indefinida tras el TR^{1,23,25}. La lamivudina ha sido el fármaco más utilizado y ha mostrado su beneficio, reduciendo la tasa de reactivación del VHB, los casos de reactivación clínica y la mortalidad secundaria al VHB^{25,26}; sin embargo, al igual que ocurre en otras situaciones, se asocia a alta tasa de resistencias (62 % a los cuatro años en TR)²⁶. Por este motivo, se recomienda la utilización de entecavir o tenofovir también en la profilaxis de la infección por VHB tras el TR^{1,23}. Se ha referido una mayor incidencia de disfunción tubular en relación con el uso prolongado de tenofovir, lo que haría al entecavir el fármaco de elección en los pacientes con disfunción renal, aunque no se dispone de información en el contexto del TR. En pacientes resistentes a la lamivudina el tratamiento ha de ser el tenofovir, y los que presentan resistencia a ambos fármacos deben ser tratados con combinación de tenofovir y un análogo de nucleósido (lamivudina, emtricitabina o entecavir)¹.

Tabla 1. Puntos clave de la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático

Receptor HBsAg positivo

- No está bien definida cuál es la mejor estrategia de profilaxis.
- La combinación de HBIG a dosis bajas y por vía intramuscular y análogos de nucleós(t)idos es la profilaxis estándar actualmente aceptada.
- No están bien establecidas cuáles deben ser las dosis y el tiempo de administración de la HBIG.
- Deben estratificarse los pacientes según el riesgo de recurrencia, teniendo en cuenta: niveles de ADN-VHB en el momento del TH, HBeAg, resistencia a fármacos antivirales, hepatocarcinoma, coinfección con VHD o VIH e indicación del TH.
- En los pacientes de bajo riesgo, y con los antivirales actuales, es posible la profilaxis con antivirales sin o tras un corto período de tratamiento combinado con HBIG.
- Los nuevos antivirales permiten el rescate efectivo de pacientes que puedan recurrir, lo que limita el riesgo de pérdida del injerto por el VHB.
- La profilaxis indefinida debe ser el tratamiento estándar actual, teniendo en cuenta que el VHB persiste en el hígado o en sitios extrahepáticos y, por tanto, puede reactivarse.

Receptor HBsAg negativo de injerto de donante anti-HBc positivo

- Los receptores HBsAg (-) de injertos hepáticos de donantes anti-HBc (+) deben recibir profilaxis indefinida.
- La lamivudina es una buena opción coste-efectiva de profilaxis.
- Los receptores anti-HBc(+)/anti-HBs (+) no precisan recibir profilaxis, pero deben ser monitorizados mediante determinación de ALT, ADN-VHB, HBsAg cada 3 meses.

ALT: alanina aminotransferasa; HBIG: inmunoglobulina antihepatitis B; TH: trasplante hepático; VHB: virus de la hepatitis B; VHD: virus de la hepatitis D; VIH; virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Puntos claves en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante renal

- Los receptores HBsAg (+) deben recibir profilaxis indefinida, preferiblemente con antivirales de última generación (entecavir o tenofovir), aunque no hay experiencia comunicada.
- Los receptores anti-HBc (+) deben recibir profilaxis indefinida en función del ADN-VHB. Si el ADN-VHB es positivo, profilaxis igual que los HBsAg (+) (entecavir o tenofovir). Si el ADN-VHB es negativo, se recomienda monitorizar la ALT, ADN-VHB y HBsAg cada 1-3 meses y si esto no se puede garantizar, realizar profilaxis con lamivudina.
- Los receptores de injertos de donantes anti-HBc (+) no precisan profilaxis, pero deben ser monitorizados (ALT, ADN-VHB, HBsAg) cada 3 meses.

ALT: alanina aminotransferasa; VHB: virus de la hepatitis B.

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL HBsAg NEGATIVO/ANTI-HBc POSITIVO

Los pacientes HBsAg (-)/anti-HBc (+) tienen un bajo riesgo de desarrollar una reactivación del VHB tras el TR. Se han comunicado tasas de reactivación entre el 0 y el 8,7 %, que en conjunto se sitúan en < 3 %²⁷. En estos pacientes se recomienda determinar el ADN-VHB y, en caso de ser detectable, realizar profilaxis igual que si fuera HBsAg (+); si el ADN-VHB es negativo, se recomienda una monitorización de ALT, ADN-VHB y HBsAg cada 1-3 meses para detectar precozmente la reactivación de presentarse; si no fuera posible asegurar un seguimiento estrecho, se recomienda la profilaxis indefinida con lamivudina^{1,28}.

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B EN EL RECEPTOR DE UN INJERTO RENAL DE DONANTE ANTI-HBc POSITIVO

El riesgo de desarrollar infección por VHB *de novo* tras recibir un injerto de un donante anti-HBc (+) es muy bajo. Una revisión sistemática de 9 estudios, que incluían 1385 pacientes, mostró que 45 (3,24 %) desarrollaron algún marcador del VHB tras el TR y solo 4 (0,28 %) fueron HBsAg (+)²⁹. Por ello, no está indicada la profilaxis sistemática, pero sí la monitorización de ALT, ADN-VHB y HBsAg cada tres meses²⁸.

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
2. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-65.
3. Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: An ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013;58:287-96.
4. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842-7.
5. Laryea MA, Watt KD. Immunoprophylaxis against and prevention of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:514-23.
6. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2011;33:424-32.
7. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DHG, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007;132:931-7.
8. Saab S, Desai S, Tsoi D, Durazo F, Han S, McClune A, et al. Posttransplantation hepatitis B prophylaxis with combination oral nucleoside and nucleotide analog therapy. *Am J Transplant* 2011;11:511-7.
9. Cholongitas E, Vasiliadis T, Antoniadis N, Goulis I, Papanikolaou V, Akriviadis E, et al. Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with newer nucleos(t)ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation. *Transpl Infect Dis* 2012;14:479-87.
10. Xi ZF, Xia Q, Zhang JJ, Chen XS, Han LZ, Wang X, et al. The role of entecavir in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Dig Dis* 2009;10:321-7.
11. Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KSH, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011;141:1212-9.
12. Lenci I, Tisone G, Di Paolo D, Marcuccilli F, Tarciotti L, Ciotti M, et al. Safety of complete and sustained prophylaxis withdrawal in patients liver-transplanted for HBV-related cirrhosis at low risk of HBV recurrence. *J Hepatol* 2011;55:587-93.
13. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012;56:1189-97.
14. Angus PW, Petterson SJ. Liver transplantation for hepatitis B: What is the best hepatitis B immunoglobulin/antiviral regimen? *Liver Transpl* 2008;14:S15-22.
15. Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2011;17:1176-90.
16. Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, González A, Miras A, et al. Adherence to lamivudine after an early withdrawal of hepatitis B

- immune globulin play an important role in the long-term prevention of hepatitis B virus recurrence. *Transplantation* 2007;84:650-4.
17. Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, MCCaughan GW, Gane E. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008;48:1460-6.
 18. Saab S, Waterman B, Chi AC, Tong MJ. Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core antibody-positive donors: a systematic review. *Liver Transpl* 2010;16:300-7.
 19. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272-9.
 20. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdoba J, Rayon JM, Pastor M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl* 2001;7:51-8.
 21. Barclay S, Pol S, Mutimer D, Benhamou Y, Mills PR, Hayes PC, et al. Erratum to «The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: recommendations from a single topic meeting». *J Clin Virol* 2008;42:104-15.
 22. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, Dulai G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *AM J Transplant* 2005;5:2913-21.
 23. Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V, Pol S. VIRAL hepatitis in solid organ transplantation other than liver. *J Hepatol* 2011;55:474-82.
 24. Fornairon S, Pol S, Legendre C, Carnot F, Mamzer-Bruneel MF, Brechot C, et al. The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 1996;6:297-9.
 25. Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008;15:89-102.
 26. Yap DHY, Tang CSO, Yung S, Choy BY, Yuen MF, Chan TM. Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection-Impact of antiviral treatments. *Transplantation* 2010;90:325-30.
 27. Savas N, Colak T, Yilmaz U, Emiroglu R, Haberal M. Hepatitis B virus reactivation after renal transplantation: report of two cases. *Transpl Int* 2007;20:301-4.
 28. Levitsky J, Doucette K and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Viral hepatitis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4):S116-30.
 29. Mahboobi N, Tabatabaei SV, Blum HE, Alavian SM. Renal grafts from anti-hepatitis B core-positive donors: a quantitative review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2012;14:445-51.