

# TEMA 4. TRATAMIENTO DE LA CIRROSIS HEPÁTICA VHB. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL VHB EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

J.M. Sousa-Martín (*jmsousam@gmail.com*)

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## 1. Tratamiento de la cirrosis hepática VHB

### Historia natural de la cirrosis VHB

Varios trabajos han evaluado la historia natural de la cirrosis hepática VHB y los factores que determinan su pronóstico. De Jongh estudia una cohorte de 98 pacientes con cirrosis VHB seguidos durante una mediana de 4.3 años. La supervivencia fue del 92% al año, 79% a los 3 años y 71% a los 5 años. El análisis multivariante mostró que la edad, bilirrubina y ascitis fueron los factores independientes relacionados con la supervivencia. El riesgo de muerte disminuyó cuando se produjo la seroconversión del HBeAg<sup>1</sup>. Realdi en una serie más amplia que incluyó a 366 pacientes con cirrosis hepática VHB compensada encontró una supervivencia del 84% y 68% a los 5 y 10 años respectivamente. Las variables que se asociaron a peor supervivencia fueron la edad, albúmina, plaquetas, esplenomegalia, bilirrubina y HBeAg positivo<sup>2</sup>. Fattovich realiza un estudio específico para determinar la influencia del virus de hepatitis delta (VHD) en la morbilidad y mortalidad de la cirrosis VHB compensada, presentando un aumento de riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC), descompensación y muerte con un factor de 3.2, 2.2 y 2.0 respectivamente frente a los pacientes sin coinfección VHD<sup>3</sup>. Hui en un análisis retrospectivo de 96 casos de cirrosis VHB seguidos tras un primer episodio de descompensación, encuentra una supervivencia del 80% a los 2 años siendo la encefalopatía hepática y la albúmina menor de 2,8 g/dl los determinantes de la misma<sup>4</sup>. Kim realiza un amplio estudio en 203 pacientes con cirrosis VHB que habían sido hospitalizados por primera vez para control de la ascitis y fueron seguidos con una mediana de 80,7 meses. La supervivencia a 1 y 3 años fue del 50,7% y 18,7% respectivamente; los factores independientes asociados a la misma fueron el Child-Pugh, la cifra de leucocitos, creatinina, sodio y tratamiento antiviral<sup>5</sup>.

En resumen, la historia natural de la cirrosis VHB viene determinada por los parámetros de replicación viral (HBeAg, ADN VHB), función hepática (Child-Pugh, albúmina, bilirrubina), función renal (creatinina, sodio), existencia de hipertensión portal y descompensaciones de la enfermedad. La mayoría de estos estudios son de la era previa al tratamiento

con análogos de nucleósidos (AN) que obviamente tendrían una influencia positiva en el curso de la enfermedad.

### Recomendaciones de tratamiento antiviral

El tratamiento con interferón (IFN) está contraindicado en la cirrosis hepática descompensada por el riesgo de producir infecciones e incluso muerte. En pacientes con cirrosis hepática compensada el uso de IFN no estaría contraindicado, pero habitualmente se suele optar por AN.

La guía de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) recomienda considerar el tratamiento, en pacientes con cirrosis VHB compensada y ADN VHB detectable, incluso si las transaminasas son normales y la carga viral es inferior a 2000 UI/ml (10.000 copias/ml). En pacientes con cirrosis VHB descompensada y ADN VHB detectable el tratamiento debe instaurarse con carácter urgente. Si la enfermedad hepática está muy avanzada, el tratamiento no siempre consigue ser beneficioso y debe considerarse desde el inicio al paciente como candidato para trasplante hepático<sup>6</sup>.

La guía de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomienda tratamiento en la cirrosis VHB compensada si el ADN VHB es superior a 2000 UI/ml o si es inferior y las transaminasas están elevadas. En la cirrosis VHB descompensada debe iniciarse el tratamiento si el ADN VHB es detectable y enviar al paciente, si no presenta contraindicaciones, a un centro para trasplante hepático<sup>7</sup>.

En pacientes con cirrosis hepática y ADN VHB indetectable debe repetirse éste trimestralmente, a fin de iniciar el tratamiento lo más precozmente posible en caso de que se haga detectable.

## Experiencia con interferón pegilado (PEGIFN)

Buster evalúa la eficacia de PEGIFN alfa-2b en 70 pacientes HBeAg positivo con fibrosis avanzada (fibrosis Ishak 4-6) y enfermedad hepática compensada, comparándola con aquellos sin fibrosis avanzada. La respuesta virológica se produjo en un 25% de los casos con fibrosis avanzada, siendo más frecuente en los que presentaban cirrosis (30%) frente a los que no (14%). Los efectos adversos fueron similares, si bien la astenia, anorexia y trombopenia fueron más frecuentes en el primer grupo<sup>8</sup>.

## Experiencia con análogos de nucleósidos (AN)

Como se ha indicado antes, la replicación del VHB se asocia con mala evolución clínica en pacientes con cirrosis hepática. El tratamiento farmacológico retrasa la progresión de la enfermedad, puede mejorar los parámetros de función hepática a medio y largo plazo y podría retrasar e incluso obviar la indicación de trasplante hepático. El nivel de replicación viral previo al trasplante es el factor determinante de la probabilidad de recidiva del VHB tras el mismo, siendo lo ideal que los pacientes lleguen al mismo con carga viral indetectable. Por otra parte la aparición de resistencias se puede acompañar de reactivación de la enfermedad, con descompensación de la hepatopatía e incluso la muerte del paciente. Hasta la fecha el fármaco sobre el que hay más experiencia es la lamivudina, si bien su baja barrera genética con alta tasa de resistencias, lo desaconsejan como monoterapia en pacientes con cirrosis hepática VHB, exceptuando el tratamiento antes del trasplante hepático, siempre que no sea necesario prolongarlo más de 6 meses antes del mismo.

En un ensayo multicéntrico realizado en Asia en pacientes HBeAg positivo con fibrosis en puentes o cirrosis, tratados con lamivudina frente a placebo, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el incremento del Child-Pugh (3,4% vs 8,8%), desarrollo de CHC (3,9% vs 7,4%) y aparición de descompensación o muerte (7,8% vs 17,7%) en el grupo de placebo<sup>9</sup>.

Fontana valora la eficacia de lamivudina en 144 pacientes con cirrosis VHB descompensada, con una mediana de seguimiento de 16 meses. Durante el estudio la mayoría de las muertes (78%) ocurrieron en los 6 primeros meses, siendo la supervivencia actuarial a los 3 años de los que permanecían vivos al sexto mes, del 88%. En el análisis multivariante la bilirrubina, la creatinina y un ADN VHB detectable por técnicas no sensibles antes del tratamiento se asociaron con la mortalidad<sup>10</sup>. Este trabajo indica que si la función hepática no está excesivamente deteriorada al inicio del tratamiento y si la enfermedad no progresa en los 6 primeros meses, tiempo necesario para que disminuya la actividad inflamatoria, la enfermedad hepática tiende a estabilizarse.

El otro fármaco sobre el que hay amplia experiencia en el tratamiento de la cirrosis VHB es adefovir dipivovil. Schiff estudia 128 pacientes con cirrosis VHB descompensada que no respondieron a lamivudina, apreciando una media de disminución de ADN VHB de 3.1 log y 4.1 log tras 24 y 48 semanas de tratamiento. El Child-Pugh mejoró o se estabilizó en el 90% de los pacientes<sup>11</sup>. Se ha realizado otro estudio en 226 candidatos incluidos en lista para trasplante

hepático que previamente eran resistentes a la lamivudina y que fueron seguidos una mediana de 39 semanas. Después de 48 semanas la ALT, la albúmina, la bilirrubina y el tiempo de protrombina se normalizaron en 77%, 76%, 60% y 84% respectivamente. La puntuación MELD disminuyó una media de 2 puntos a la semana 40 y 3 puntos a la semana 96. El 91% de los pacientes disminuyó 1 punto en la clasificación de Child-Pugh a la semana 48. Solamente un 4% de los enfermos suspendieron adefovir por nefrotoxicidad al que pudieron contribuir la existencia de síndrome hepatorenal y el fallo multiorgánico. La probabilidad de resistencias fue 0%, 2% y 2% a las semanas 48, 96 y 144<sup>12</sup>.

No hay experiencia a largo plazo con entecavir. Schiff analiza la eficacia de entecavir en pacientes con VHB y fibrosis avanzada o cirrosis (fibrosis de Ishak 4-6) incluidos en tres estudios previos. De 1633 pacientes tratados, 120 presentaban fibrosis avanzada o cirrosis y fueron tratados con entecavir 0,5-1 mg/día. La fibrosis mejoró en un 33%-53% de los casos<sup>13</sup>.

En el congreso de la EASL de este año Buti presenta un estudio realizado en pacientes con cirrosis VHB compensada que habían realizado tratamiento con tenofovir 300 mg en el contexto de los dos ensayos de registro. De los 81 pacientes incluidos en el análisis, el 90% presentó una supresión del ADN VHB (<400 copias/ml) y el 83% normalizó las transaminasas tras 96 semanas de tratamiento sin que ningún paciente presentara elevación de creatinina o descompensación de la hepatopatía<sup>14</sup>.

En resumen, en pacientes con cirrosis hepática VHB debe monitorizarse el ADN VHB cada tres meses e iniciar tratamiento lo más precozmente posible y con carácter indefinido con fármacos con alta barrera genética como entecavir o tenofovir. Si no se dispone de esos fármacos se debe realizar tratamiento combinado con lamivudina y adefovir para evitar el riesgo de desarrollo de resistencias. Una vez iniciado el tratamiento la monitorización del mismo debe ser estrecha, a fin de detectar lo más precozmente posible las resistencias. La inhibición de la replicación viral tiene un curso favorable para evitar la descompensación de la cirrosis, el desarrollo de CHC y la muerte. En pacientes con cirrosis hepática descompensada el efecto beneficioso sobre la mejoría de la función hepática habitualmente se retrasa durante un periodo de 3-6 meses, por lo que no debería demorarse la valoración para trasplante hepático en ausencia de contraindicaciones.

## Tratamiento de la hepatitis B durante la quimioembolización

La quimioterapia sistémica puede inducir la reactivación del VHB, aumentando la replicación viral y originando lesión hepática aguda, en ocasiones grave como se comentará en el capítulo correspondiente. La quimioembolización transarterial es en la actualidad un tratamiento paliativo que aumenta la supervivencia en pacientes con CHC no subsidiarios de curación o bien se puede usar como tratamiento coadyuvante previo a la terapéutica percutánea (inyección de alcohol o radiofrecuencia). Por otra parte la quimioembolización se usa para evitar la progresión del tumor, que podría condicionar la exclusión en lista de espera en candidatos a trasplante hepático. En pacientes con hepatopatía avanzada (Child-Pugh B-C) esta terapéutica podría empeorar los parámetros de función hepática, mediante la inducción de isque-

mia del parénquima y provocar la descompensación hepática. En pacientes con VHB, todo esto se puede agravar por la reactivación viral que ha sido descrita en aproximadamente un 30% de los que se someten a este procedimiento<sup>15</sup>. La lamivudina se ha demostrado eficaz en prevenir la reactivación, siendo el único factor predictivo de la aparición de la misma un ADN-VHB superior a 10.000 copias /ml<sup>16</sup>.

## 2. Profilaxis y tratamiento del VHB en el trasplante hepático

En la actualidad la cirrosis VHB representa el 10% de las indicaciones de trasplante hepático. Hace años se consideraba la infección por VHB como una indicación contraindicada; estas reticencias venían determinadas por la baja supervivencia que se alcanzaba en estos pacientes, debido principalmente a la gravedad de la recidiva de la infección por VHB. Actualmente el uso de la gammaglobulina hiperinmune anti-VHB y los AN han disminuido de forma drástica la reinfección por VHB, de tal forma que en estos momentos la supervivencia de pacientes trasplantados por infección VHB es similar o superior a otras indicaciones.

### Características de la reinfección por VHB en pacientes sometidos a trasplante hepático

Se produce por la presencia de viriones circulantes en la sangre del receptor y por replicación extrahepática del VHB (ganglios, bazo, células mononucleares de sangre periférica). Aún en ausencia de replicación viral en el momento del trasplante, la reinfección es casi la regla (80%) si no se realiza profilaxis específica de la misma. En 1993 un estudio multicéntrico de Samuel determinó que el factor fundamental de riesgo para la recidiva era la presencia de replicación viral manifestada en forma de HBeAg positivo y/o ADN-VHB positivo por hibridación molecular<sup>17</sup>. Así mismo la reinfección por VHB disminuye en estados asociados a menor replicación viral (infección concomitante con VHD y trasplante por fallo hepático fulminante por VHB). Recientemente se ha relacionado la coexistencia de CHC en el momento del trasplante con una mayor tasa de reinfección VHB, posiblemente en relación con la replicación del virus B en células tumorales<sup>18</sup>.

Más del 90% de los pacientes re infectados desarrollan lesiones en el injerto que generalmente son muy intensas, con rápida progresión a cirrosis en pocos meses. Una forma muy grave y peculiar de recidiva del VHB en pacientes trasplantados es la hepatitis colestásica fibrosante (HCF) descrita en 1991 por Davies; aparece en un 25% de pacientes re infectados y cursa con aumento progresivo de bilirrubina, disminución de la tasa de protrombina, descenso de la albúmina y poca elevación de transaminasas. Histológicamente se caracteriza por gran grado de fibrosis y colestasis con poco infiltrado inflamatorio, acompañado de gran presencia de HBcAg y HBsAg en estudios inmunohistoquímicos<sup>19</sup>. En ausencia de respuesta a tratamiento con AN, cursa como insuficiencia hepática aguda con la muerte del paciente en 6-8 semanas desde el inicio del cuadro.

### Profilaxis de la reinfección por VHB

Los pacientes con infección crónica por VHB tienen una tasa de rechazo agudo menor que los trasplantados por otra indicación; esto estaría en relación con una alteración del sistema inmune, que por una parte permite perpetuar la

infección por VHB y por otra parte disminuiría la posibilidad de rechazo. El VHB presenta un receptor sensible a corticoides que aumenta la replicación viral; también se sabe que el tratamiento prolongado con ciclosporina o tacrolimus aumenta la tasa de cronificación tras infección aguda inhibiendo la respuesta de células T. Por estos motivos debe intentarse que la inmunosupresión de estos pacientes no sea agresiva a fin de disminuir el riesgo de recidiva. En cuanto al uso de fármacos en la profilaxis postrasplante la estrategia se puede dividir en cuatro tipos:

### 1. Gammaglobulina hiperinmune (GGHI) anti-VHB

Aumenta claramente la supervivencia del injerto y del paciente<sup>17</sup>. Las desventajas que presenta este tratamiento son el alto costo, la administración parenteral, la duración indefinida y la eficacia limitada (tasa de reinfección del 20-30%). Esta ineficacia puede venir determinada por la alta replicación viral previa al trasplante, la obtención de títulos inadecuados de anti-HBs (<100 IU/l) o por la presencia de mutaciones de escape en el determinante a del antígeno de superficie, lugar de unión de la GGHI anti-VHB. Por último tampoco está clara la pauta y vía de administración. Se usa tanto la vía intravenosa como la intramuscular (menor coste), y pautas fijas o lo que es más habitual, pauta variable para mantener títulos de anti-HBs por encima de 100 IU/l. En pacientes con viremia detectable en el momento del trasplante, especialmente si es superior a 100.000 copias/ml, el objetivo en los primeros meses podría ser conseguir un título de anti-HBs > 500 UI/l, usando si fuesen necesarias dosis más altas o dosificación más frecuente de GGHI anti-VHB. El tratamiento se inicia, por vía intravenosa, en fase anhepática y se continúa en el postoperatorio, ampliando progresivamente el intervalo de administración hasta realizarlo mensual o bimensualmente, habitualmente de forma variable a fin de mantener anti-HBs por encima de 100 UI/L. Se ha comprobado que en la mayoría de los pacientes tratados a largo plazo con GGHI anti-VHB persiste el VHB detectado por PCR tanto en células mononucleares de sangre periférica como en suero e hígado, indicando que la infección por VHB no suele desaparecer con la profilaxis, pero el VHB a niveles tan bajos no provoca enfermedad<sup>20, 21</sup>; estos datos apoyan que la profilaxis debe ser indefinida, ya que se ha establecido la alta posibilidad de reinfección en pacientes a los que se les suspende GGHI anti-VHB tras varios años de profilaxis. La reinfección por VHB suele acontecer en los primeros 12 meses y es excepcional a partir de los dos años en pacientes en los que se mantiene la inmunoprofilaxis; por este motivo se deben extremar las precauciones para evitar la reinfección en los primeros 12-24 meses postrasplante.

### 2. Análogos de nucleós/tidos (AN)

Presentan las ventajas de su fácil administración, buena tolerancia, ausencia de efectos sobre la inmunidad celular y generalmente su menor coste respecto a la GGHI anti-VHB. Por tanto a priori, serían los fármacos ideales para usar como profilaxis. De todos ellos, sobre el que hay más experiencia es la lamivudina a dosis de 100 mg diarios.

Los resultados a corto plazo (1-2 años) son similares a GGHI anti-VHB, pero a partir de los 2 años continúa aumentado el porcentaje de pacientes que se re infectan en relación con el desarrollo de resistencias, llegando a ser del 41%-50% a los 3 años<sup>22, 23</sup>. Por este motivo no se recomienda la lamivudina como monoterapia para evitar la reinfección por

VHB. Un estudio realizado en 21 pacientes a los que se suspendió la GGHI anti-VHB y se continuó sólo con tratamiento con lamivudina y/o adefovir, tras una mediana de 26 meses tras el trasplante, mostró una tasa de recidiva viral de 0% y 9% a los 2 y 4 años<sup>24</sup>. Angus compara los resultados de continuar la profilaxis a partir de los 12 meses postrasplante con lamivudina y GGHI anti-VHB frente a la sustitución de GGHI anti-VHB por adefovir dipivoxil asociada a lamivudina. Tras una mediana de seguimiento de 21 meses tras la sustitución, no hubo ningún caso de reinfección consiguiendo una disminución significativa de los costes de la profilaxis<sup>25</sup>. Por tanto una alternativa para el futuro en la profilaxis de la reinfección por VHB postrasplante podría consistir en la combinación de AN sin GGHI anti-VHB a partir del primer o segundo año o bien en monoterapia con los fármacos que tengan una baja tasa de resistencias como entecavir o tenofovir. Son precisos estudios más amplios y con seguimientos más prolongados para recomendar este tipo de estrategia.

### 3. Gammaglobulina hiperinmune (GGHI) anti-VHB más análogos de nucleósidos (AN)

Ésta se puede considerar en la actualidad la profilaxis de elección para evitar la reinfección por VHB postrasplante. La tasa de recurrencia con profilaxis combinada es del 5%-10%<sup>26-30</sup>. Datos iniciales sugieren que los niveles de anti-HBs alcanzados en pacientes con tratamiento combinado de lamivudina y GGHI anti-VHB son superiores a los obtenidos en los pacientes con monoterapia GGHI anti-VHB, debido a que la inhibición de la replicación viral con lamivudina probablemente disminuye el consumo de GGHI anti-VHB para neutralizar el virus residual, aumentando la vida media de ésta<sup>29</sup>. No hay acuerdo en la dosis a emplear de GGHI anti-VHB asociada a AN. En los últimos años se propugna la terapia combinada pero con dosis de GGHI anti-VHB menores de lo habitual y por vía intramuscular con excelentes resultados y ahorro de coste. Gane en una amplia serie de 147 pacientes que recibieron bajas dosis de GGHI anti-VHB por vía intramuscular (400-800 UI) asociada a lamivudina 100 mg/día obtuvo un riesgo actuarial de recurrencia de 1% al año y 4% a los 5 años<sup>30</sup>. En cuanto al AN a emplear no hay estudios comparativos. Dado que el riesgo de recurrencia depende del grado de replicación viral previa al trasplante lo ideal es que el paciente llegue al mismo con carga viral indetectable y continuar en el postrasplante con el mismo AN que mantenía al paciente sin viremia. En el caso de que el paciente llegue al trasplante con resistencia al AN empleado, se debería añadir o sustituir el mismo por otro fármaco sin resistencia para combinarlo con GGHI anti-VHB en el postrasplante.

### 4. Vacunación

Tradicionalmente los pacientes cirróticos con mala función hepática y los pacientes trasplantados sometidos a inmunosupresión han sido malos respondedores a la vacunación de VHB, con tasas de respuesta de aproximadamente 30%<sup>31</sup>. Dos grupos españoles han presentado los resultados preliminares de un protocolo de vacunación de VHB en pacientes que han estado en tratamiento con GGHI anti-VHB al menos durante 18 meses<sup>32, 33</sup>. Las dosis empleadas fueron el doble de las habituales, los ciclos de vacunación se repetían si no había respuesta y los pacientes no presentaban datos de replicación viral previa al trasplante. Ninguno de los pacientes se reinfectó y los títulos de anti-HBs que se consideraban protectores estaban por encima de 10 UI/L. Estos trabajos aportan dos perspectivas novedosas. Por una parte

la buena respuesta a la vacunación (82%), que podría deberse en primer lugar al periodo transcurrido desde el trasplante con la consiguiente disminución de la inmunosupresión y por otro lado a la repetición de los ciclos de vacunación si no había respuesta inicial; el otro aspecto novedoso es que el título considerado como protector es de 10 UI/L frente a lo considerado tradicionalmente que estaba en 100 UI/L. Posiblemente esto refleja la disminución de probabilidad de reinfección a medida que pasa el tiempo y el menor umbral protector necesario. Estos estudios incluyen a pocos pacientes, algunos fueron trasplantados por fallo hepático fulminante por VHB, que se correlaciona con una menor alteración del sistema inmune de base y el seguimiento es de un periodo corto de tiempo, por lo que hay que tomar estos resultados con extrema precaución. Estudios posteriores no han corroborado estos resultados, presentando respuesta tan sólo entre un 7%-11,8%<sup>34-36</sup>. La heterogeneidad de los resultados puede atribuirse a las dosis y pautas de vacunación empleadas y a las distintas características basales de los pacientes. Los candidatos ideales a esta profilaxis serían pacientes que se trasplantaron con carga viral indetectable, han permanecido al menos 1-2 años con GGHI anti-VHB y no presentan ADN-VHB detectable mediante PCR ultrasensible en suero. A pesar de todos estos condicionantes es probable que se debiera mantener el tratamiento con AN, que permitirían que continuasen protegidos de la reinfección aquellos casos en los que no se obtuviese respuesta a la vacuna.

### Profilaxis de la infección por VHB de novo

Aproximadamente un 3% de pacientes HBsAg negativo antes del trasplante hepático adquieren la infección por VHB después del mismo. Estas infecciones de novo por VHB pueden tener un triple origen:

a) Fallo hepático fulminante de etiología desconocida y con marcadores del VHB negativos. Se estima que entre un 5%-35% de estos fallos hepáticos fulminantes podrían estar provocados por VHB oculto sin expresión serológica de marcadores virales<sup>37</sup>.

b) Infección oculta procedente del receptor por reactivación de VHB a pesar de la negatividad del HBsAg. Son generalmente pacientes con marcadores de infección pasada por VHB, pero en los que la replicación viral puede persistir en suero o, sobre todo, en hígado como se explicará en un capítulo posterior. Esta situación es extremadamente infrecuente en el trasplante hepático<sup>38, 39</sup>.

c) Donante antiHBc positivo con anti HBs positivo o negativo. En este caso hay infección oculta por VHB en el donante. Este grupo representa la mayoría de las causas de infecciones de novo; está bien establecida esta vía desde el año 1995 por Wachs<sup>40</sup>. A pesar de presentar HBsAg negativo el hígado donante contiene VHB, generalmente detectable por técnicas de PCR en biopsia hepática, que se reactiva por la inmunosupresión. Este riesgo de transmisión de VHB procedente de donantes anti HBc positivo es muy alto oscilando en distintas series entre 35%-90%. El riesgo de infección de novo es menor si el receptor es anti-HBs positivo, algo mayor si es antiHBc positivo con antiHBs negativo y muy elevado si es antiHBc y antiHBs negativos. A la vista de estos datos es necesario establecer estrategias encaminadas a prevenir la infección de novo de donantes antiHBc positivo. Una opción consistiría en usar estos órganos (en España representan entre el 10%-12% de los donantes) en receptores HBsAg o

antiHBs positivos o bien realizar profilaxis con GGHI anti-VHB con o sin lamivudina, aunque en este caso la pauta no está bien establecida y se desconoce si debe ser tan estricta como las usadas para prevenir la reinfección. El curso clínico de la infección de novo es habitualmente hacia la cronicación, pudiendo tener consecuencias deletéreas para el injerto al igual que la reinfección.

### Tratamiento de la infección por VHB postrasplante hepático

Una vez que la infección por VHB aparece en el injerto, ya sea por reinfección o infección de novo, puede evolucionar hacia la cronicación con rápido desarrollo de cirrosis o a la HCF con un curso agudo, habitualmente de mal pronóstico. Los pacientes presentan habitualmente una carga viral muy elevada con HBeAg positivo. La situación de tolerancia inmunológica no es habitual y el aclaramiento de HBsAg es excepcional. Por toda estas razones el tratamiento debe instaurarse lo más precozmente posible y con carácter indefinido.

El tratamiento con IFN no es eficaz en esta situación y por lo tanto sólo se usan AN. Aproximadamente un 30% de pacientes sometidos a trasplante hepático presentan insuficiencia renal, generalmente en relación con los inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), siendo imprescindible en estos casos el ajuste de la dosis en relación al aclaramiento de creatinina. El alto porcentaje de resistencias asociadas al uso de lamivudina en monoterapia, excluyen este fármaco del tratamiento postrasplante, salvo que se utilice en el contexto de terapia combinada. Recientes estudios que incluyen series amplias de pacientes muestran la eficacia de adefovir sólo o en combinación con lamivudina en mejorar la histología, la bioquímica y la supervivencia<sup>41</sup>. No obstante, su menor capacidad de inhibir la replicación de VHB podría desaconsejar su uso en monoterapia. Aunque no hay estudios que lo avalen, en la actualidad se debería considerar el tratamiento de elección por su potencia y bajo perfil de resistencias con entecavir o tenofovir, solos o asociados a AN. En la elección deben influir los fármacos previamente empleados y los resultados del estudio de resistencias genotípicas. Una vez iniciado el tratamiento debe monitorizarse los parámetros de función hepática y el ADN VHB en intervalos no superiores a 3 meses.

## BIBLIOGRAFÍA

- De Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, Hop WC, Schalm SW, van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103: 1630-1635.
- Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994; 21: 656-666.
- Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000; 46(3):420-426.
- Hui AY, Chan HL, Leung NW, Hung LC, Chan FK, Sung JJ. Survival and prognostic indicators in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis after onset of hepatic decompensation. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 34(5): 569-572.
- Kim SU, Han KH, Nam CM, Park JY, Kim do Y, Chon CY, Ahn SH. Natural history of hepatitis B virus-related cirrhotic patients hospitalized to control ascites. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(11): 1722-1727.
- European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009; 50(2): 227-242.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2):507-539.
- Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielssen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007; 46: 388-394.
- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-1531.
- Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002; 123: 719-727.
- Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann HL, Samuel D, Zeuzem S, Lilly L, Rendina M, Villeneuve JP, Lama N, James C, Wulfsohn MS, Namini H, Westland C, Xiong S, Choy GS, Van Doren S, Fry J, Brosgart CL; Adefovir Dipovoxil Study 435 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38(6):1419-1427.
- Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transp*. 2007; 13: 349-360.
- Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette H Jr, Janssen HL, Han SH, Goodman Z, Yang J, Brett-Smith H, Tamez R. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(11): 2776-2783.
- Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, Urbanek P, Sherman M, Strasser S, Wang C, Petersen J, Heathcote EJ, Marcellin P, Sorbel J, Mondou E, Anderson J, Rousseau F. Two years safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TSF) in patients with HBV-induced cirrhosis. *J Hepatol* 2009; 50 (suppl 1): S10-S11.
- Jang JW, Choi JY, Bae SH, Kim CW, Yoon SK, Cho SH, Yang JM, Ahn BM, Lee CD, Lee YS, Chung KW, Sun HS. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41(3): 427-435.
- Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, Cho SH, Han JY, Lee YS. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006; 43(2): 233-240.
- Samuel D, Muller R, Alexander G et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-1847.
- Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, Sebah M, Roche B, Fallot G, Ferrari TC, Guettier C, Dussaix E, Castaing D, Brechot C, Samuel D. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008; 134(7): 1890-1899.
- Davies S, Portmann B, O'Grady J et al. Hepatic histological fin-

- dings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991; 13(1): 150-157.
20. Roche B, Feray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBS passive immunoprophylaxis. *Hepatology* 2003; 38: 86-95.
  21. Freshwater DA, Dudley T, Cane P, Mutimer DJ. Viral persistence after liver transplantation for hepatitis B virus: a cross-sectional study. *Transplantation* 2008 27; 85(8): 1105-1111.
  22. Mutimer D, Pillay D, Dragon E, Tang H, Ahmed M, O'Donnell K, et al. High pre-treatment serum hepatitis B virus titre predicts failure of lamivudine prophylaxis and graft re-infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1999;30:715-721.
  23. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-432.
  24. Wong SN, Chu CJ, Wai CT, Howell T, Moore C, Fontana RJ, Lok AS. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Transpl* 2007; 13(3):374-381.
  25. 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(5): 1460-1466.
  26. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, Crawford DH, Harley H. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against postransplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6: 429-433.
  27. Marzano A, Salizzoni M, Bernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001; 34: 903-910.
  28. Rosenau J, Bahr MJ, Tillmann HL, Trautwein C, Klempnauer J, Manns MP, et al. Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection. *J Hepatol* 2001;34: 895-902.
  29. Sousa JM, Pareja F, Serrano J, Gomez MA, Garcia I, Tamayo MJ, Diaz C, Martin C, Pascasio JM, Hinojosa R, Perez-Bernal JB, Cañas E, Sayago M, Bernardos A. Comparison between levels of anti-HBS with a fixed administration dose of HBIG and a combination of HBIG and lamivudine for the prophylaxis of hepatitis B after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003 ; 35(2): 723-724.
  30. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, McCaughan GW; Australasian Liver Transplant Study Group. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007 ; 132(3): 931-937.
  31. Pascasio JM, Aoufi S, Gash A, Sousa JM, Perea R, Sayago M, Ferrer MT, Valencia R, Gómez-Bravo MA, Bernardos A, Márquez JL. Response to a vaccination schedule with 4 doses of 40 microg against hepatitis B virus in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Transplant Proc* 2008 ; 40(9): 2943-2945.
  32. Sánchez-Fueyo A, Rímola A, Grande L et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: a new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000, 31, 496-501.
  33. Barcena R, Fernandez-Braso M, Urman J, López-San Román A, del Campo S, Moreno N, Lopez P, Garcia M, Plaza MP, Garcia Plaza A. Response to hepatitis B virus vaccine in patients transplanted for HBV-related liver disease under specific gammaglobulin prophylaxis. *Transplant Proc*. 1999; 31(6): 2459-2460.
  34. Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, Petrolati A, Araco A, Zazza S, Lionetti R, Casciani CU, Tisone G. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 176-181.
  35. Karasu Z, Ozacar T, Akarca U, Ersoz G, Erensoy S, Gunsar F, Kobat A, Tokat Y, Batur Y. HBV vaccination in liver transplant recipients: not an effective strategy in the prophylaxis of HBV recurrence. *J Viral Hepat* 2005; 12(2): 212-215.
  36. Lo CM, Liu CL, Chan SC, Lau GK, Fan ST. Failure of hepatitis B vaccination in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005; 43(2): 283-287.
  37. Roche B, Samuel D, Gigou M, Feray C, Viroit V, Schmetts L, David MF, Arulnaden JL, Bismuth A, Reynes M, Bismuth H. De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *J Hepatol*. 1997; 26(3): 517-526.
  38. Tur-Kaspa R, Braun M, Ben-Ari Z. Hepatitis B core antibody-positive liver recipients and hepatitis B reaction after liver transplantation. *Transplantation*. 2002; 73(3):331-332.
  39. Maguire D, Heaton ND, Smith HM. Failure of reactivation of hepatitis B after liver transplantation in hepatitis B surface antigen-negative, core antibody-positive recipients. *Transplantation*. 2002; 73(3): 481-482.
  40. Wachs M, Amend W, Ascher N et al, The risk of transmisión of hepatitis B from HbsAg (-), HbcAb (+), HBIGM (-) organ donors. *Transplantation* 1995, Vol 59, 230-234, Nº 2 , 230-234.
  41. Bárcena R, Del Campo S, Moraleda G, Casanovas T, Prieto M, Buti M, Moreno JM, Cuervas V, Fraga E, De la Mata M, Otero A, Delgado M, Loinaz C, Barrios C, Dieguez ML, Mas A, Sousa JM, Herrero JI, Muñoz R, Avilés JF, Gonzalez A, Rueda M. Study on the efficacy and safety of adefovir dipivoxil treatment in post-liver transplant patients with hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Transplant Proc* 2005; 37(9): 3960-3962.