

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

M. Solano, M.A. Simón

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

Resumen

El trasplante hepático supone un riesgo de reactivación del virus de la hepatitis, por lo que los pacientes trasplantados han de ser valorados como individuos potenciales en riesgo de sufrir una reactivación y deben recibir tratamiento profiláctico. La introducción del tratamiento con inmunoglobulinas (HBIG) en los años 90 y posteriormente de los fármacos antivirales ha modificado el pronóstico de estos pacientes.

En el paciente HBsAg (+) que va a recibir un trasplante hepático los niveles de VHB en el momento del TOH influyen en el riesgo de recidiva, esto tiene gran relación con el fármaco antiviral elegido.

La combinación de HBIG a dosis bajas y antivirales se considera el estándar de la profilaxis de la hepatitis B recurrente frente al que se deben comparar las nuevas estrategias profilácticas. Entecavir (excepto si resistencias a lamivudina) o tenofovir se consideran los antivirales de elección en las pautas de profilaxis en combinación. Es posible que la retirada de HBIG en pacientes con bajo riesgo de recidiva mejore la adherencia terapéutica. Las pautas de profilaxis libres de gammaglobulina parecen seguras y eficaces

si se utilizan fármacos con barrera genética alta a la resistencia y en pacientes con bajo riesgo sin opciones limitadas de tratamiento si la profilaxis fracasa.

Los injertos antiHBc positivos mantienen la capacidad de transmitir la infección por VHB, de hecho es el principal factor de riesgo para la hepatitis B de novo en pacientes trasplantados y depende fundamentalmente del estado serológico del receptor en el momento del trasplante y de la presencia de carga viral en el injerto.

Los receptores con antiHBc y antiHBs positivos tienen un bajo riesgo con y sin profilaxis, por lo que este grupo de pacientes no la precisarían. En ellos sería suficiente planear controles periódicos post-trasplante y tratamiento inmediato con análogos de alta barrera genética en caso de aparición de hepatitis B. En el resto de los grupos de receptores (naives, antiHBc o antiHBs aislados) la profilaxis con análogos nucleó(t)sidados en monoterapia o en combinación con HBIG disminuye la incidencia y deben recibir profilaxis desde el post-trasplante inmediato. Lo más utilizado es lamivudina en monoterapia. Si el ADN del VHB en el donante es positivo en suero o en biopsia hepática, la profilaxis sería desde el inicio con un análogo de alta barrera a la resistencia. Por tanto, podemos concluir que con la profilaxis adecuada los injertos de donantes antiHBc positivos no se considerarán injertos de riesgo y se utilizarán en función de la gravedad del receptor sin tener en cuenta el perfil serológico de éste.

CORRESPONDENCIA

Miguel Ángel Simón
Servicio de Aparato Digestivo
Avenida San Juan Bosco 15
50009 Zaragoza
masimonmarco@gmail.com

Palabras clave: VHB, trasplante hepático, profilaxis, receptores AgHBs positivos, donantes antiHBc positivos, fármacos alta barrera genética, recidiva.

Introducción. Reactivación de la infección por el virus B.

El trasplante hepático (TOH) supone un riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB). Éste, cuando infecta al hepatocito, se integra en su núcleo en una forma muy resistente de ADN llamada ADN cerrado, circular y covalente (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 se cronifique (HBsAg positivo) o presente marcadores de infección pasada (AntiHBc y/o antiHBs positivo). El ADN-VHB-ccc sirve de molde y reservorio a partir del cual el VHB puede reactivarse en condiciones de inmunosupresión. Por ello, los pacientes trasplantados, han de ser valorados como individuos potenciales en riesgo de sufrir una reactivación del VHB y deben recibir tratamiento profiláctico³.

La reactivación presenta una primera fase replicativa coincidente con la inmunosupresión en la que el virus se multiplica y se detecta una elevación del VHB en suero. Una segunda fase de hepatitis (semanas o meses después) en la que se produce la respuesta inmune del huésped con reducción de los niveles de VHB y eliminación de los hepatocitos con la correspondiente elevación de transaminasas en suero y con una repercusión clínica variable, desde asintomática a fallo hepático fulminante y muerte. Una tercera fase de recuperación; en la que la evolución de la infección puede ir a la curación, hacia la cronicidad (esto último es lo más habitual en los paciente trasplantados) o hacia la muerte si la hepatitis ha sido lo suficientemente grave³.

La infección por VHB en los receptores de TOH tiene un pronóstico malo en ausencia de tratamiento farmacológico por lo que la profilaxis de esta infección es imprescindible².

Hasta finales de los años 80 los pacientes trasplantados por cirrosis por VHB tenían un pronóstico muy malo ya que en casi todos los casos se producía una recidiva de la infección con alto riesgo de pérdida del injerto y elevada mortalidad. La introducción del tratamiento con inmunoglobulinas anti-VHB (HBIG) en los años 90, y posteriormente de los fármacos antivirales, ha modificado el pronóstico del TOH de estos pacientes. En la actualidad, la supervivencia estimada a los 5 años es mayor del 85% respecto al 45% de supervivencia a los 3 años que se observaba antes de la introducción de las HBIG².

- Factores asociados a un mayor riesgo de infección)²:
- Cirrosis por VHB (Frente a la insuficiencia hepática aguda que tiene un menor riesgo de recidiva).
- Antígeno e positivo en el momento del TOH.
- VHB positivo en el momento del TOH.

- Factores asociados a un menor riesgo de infección (protectores)²:

· Coinfección VHB-VHD. Este efecto se ha observado en los pacientes trasplantados por cirrosis hepática por VHB pero no en los trasplantados por hepatitis aguda por VHB, lo que sugiere que el efecto protector de la coinfección VHB-VHD se deba a que el virus delta inhiba la replicación del virus B.

La mejor forma de iniciar la profilaxis de la recidiva VHB en el TOH es el tratamiento con antivirales en todos los pacientes con cirrosis. Se recomienda el uso de antivirales de elevada potencia, como entecavir (ETV) o tenofovir (TDF) ya sea en monoterapia o en combinación, adaptando la elección terapéutica a las comorbilidades y perfil de resistencia. El tratamiento antiviral ha demostrado su capacidad para reducir la mortalidad en lista de espera y en algunos casos favorece la salida de los pacientes de la lista de espera por mejoría de la función hepática, incluso con fármacos como lamivudina (LAM) que tienen una barrera genética baja². Lo más deseable es que los pacientes lleguen al trasplante con carga viral indetectable³.

Profilaxis en pacientes HBsAg (+) que van a recibir un TOH

Las pautas de profilaxis han ido cambiando con el tiempo, desde la HBIG en dosis altas por vía intravenosa (iv) en monoterapia o de LAM en monoterapia, a pautas de tratamiento combinado (HBIG + LAM) con dosis más bajas de HBIG intramuscular (im), a la retirada de HBIG tras un tiempo de tratamiento combinado con análogos de los nucleós(t)idos (AN), continuando sólo con AN, al uso de los nuevos antivirales en combinación con HBIG o en monoterapia, o a intentos incluso de retirada de toda profilaxis en los pacientes de bajo riesgo. El objetivo ha sido optimizar el tratamiento profiláctico intentado aumentar la eficacia y reducir los costes derivados del uso mantenido de la HBIG³.

El tratamiento inicial con LAM que tiene una barrera genética baja ha demostrado que la aparición de resistencias al fármaco antes o después del trasplante se asocian con fracaso de la profilaxis. En segundo lugar, los niveles de VHB en el momento del TOH, relacionados a su vez con los niveles antes del inicio del tratamiento antiviral y con la duración del tratamiento antes del trasplante, influyen en el riesgo de recidiva. Estos dos aspectos tienen gran relación con el tipo de fármaco antiviral elegido.

La disponibilidad en los últimos años de fármacos antivirales con una barrera genética alta la resistencia, como ETV o TDF, ha aumentado de forma significativa la capacidad de suprimir de forma exitosa la replicación viral antes y después del TOH.

Por otra parte, los resultados relativamente buenos obtenidos con LAM o adefovir (ADV) en monoterapia en pacientes sin replicación viral en el momento del TOH constituyen una base importante a tener en cuenta en los estudios que valoran la utilización de estrategias de profilaxis sin HBIG basadas únicamente en la utilización de fármacos como ETV o TDF (véase más adelante)

· 2.1 Inmunoglobulinas (HBIG) en monoterapia

Constituyen el fármaco más utilizado en todo el mundo en la recidiva del virus B en el post-trasplante, sin embargo su uso en monoterapia tiene eficacia limitada incluso cuando se utilizan de manera indefinida².

El fracaso del tratamiento en el 20-30% de los casos es debido a la obtención de títulos insuficientes de antiHBs o al desarrollo de mutaciones en la región pre-S/S que condicionan falta de protección al antiHBs administrado u obtenido mediante vacunación antes del TOH³.

En general se han utilizado dos esquemas de dosificación de HBIG³; dosis fijas vs dosis a demanda para obtener unos niveles de HBIG considerados “protectores”:

a) Utilización de dosis bajas (400- 500 UI) de HBIG im a intervalos fijos (semanales o mensuales)

b) Utilización de dosis de HBIG “a demanda”, según los títulos de antiHBs que se pretenden alcanzar, típicamente 50-100 UI/L a largo plazo.

Gane y cols demostraron que la utilización de dosis bajas de HBIG im (400-800 UI/día durante la primera semana y luego mensuales) asociada a LAM, iniciada pre-trasplante, era muy eficaz (tasa de hepatitis B recurrente de 1% al 1º año y 4% al 5º año) y menos costosa que los esquemas basados en la administración de HBIG iv a dosis altas⁴. En este estudio, la presencia de ADN VHB >105 copias/mL antes de iniciar LAM fue el factor predictivo más importante de la aparición de hepatitis B recurrente.

En otro estudio, Zheng y cols trataron 114 pacientes con HBIG im a dosis bajas (800 UI durante 6 días, semanalmente las siguientes 3 semanas y luego mensualmente) en combinación con LAM con una tasa global de hepatitis B recurrente de 15,2% a los 2 años⁵. En este estudio, la tasa de recidiva de la hepatitis B fue también significativamente más alta en los pacientes con ADN VHB >105 copias/mL en el momento del TOH que en aquellos con niveles <105 copias/mL (28% vs 8%, p=0,015).

Así pues, el factor principal del éxito de las pautas de profilaxis en combinación utilizando dosis bajas de HBIG es el perfil virológico del paciente antes del trasplante, estando el riesgo de recidiva en relación con la presencia de niveles altos de ADN VHB, establecidos en muchos estudios como un nivel de ADN VHB >105 copias/mL⁶.

Una ventaja potencial de la utilización de las HBIG es la posibilidad de monitorizar la capacidad protectora del tratamiento, determinando los títulos séricos de antiHBs. Esta estrategia requiere una monitorización intensiva de los títulos de antiHBs, ya que la cantidad de HBIG que se requiere para conseguir un nivel de antiHBs determinado es muy variable entre los diferentes pacientes. Por otro lado, se desconoce el título antiHBs óptimo para evitar la recidiva cuando se utiliza concurrentemente un fármaco antiviral potente.

En la época actual de combinación de GGHI y antivirales, se recomiendan típicamente niveles de antiHBs pre-dosis de 50-100 UI/mL. Actualmente esta estrategia tan apenas se utiliza.

· 2.2 Lamivudina (LAM) en monoterapia

LAM fue el primer fármaco oral que permitió un tratamiento antiviral efectivo y seguro en los pacientes con cirrosis descompensada secundaria a hepatitis B⁷. En consecuencia, su utilización en los pacientes en lista de espera permitía que un número significativo de ellos llegaran al TOH con viremia negativa, reduciéndose el riesgo de reinfección del injerto.

En un estudio multicéntrico realizado en EEUU y Canadá, se valoró la utilización de LAM como monoterapia pre y post-TOH, sin HBIG, observándose una tasa de hepatitis B recurrente de 40%, similar a la obtenida con las HBIG en monoterapia⁸. La gran mayoría de los pacientes con fracaso de la profilaxis con LAM tenían mutaciones de la polimerasa del VHB. Además, los niveles de ADN-VHB basales (pre-LAM) fueron más altos en los pacientes con recurrencia en comparación con aquellos sin recidiva. La tasa de hepatitis B recurrente en los estudios que se ha utilizado LAM en monoterapia como profilaxis ha oscilado entre 10% y 40% en los primeros 1-2 años post-TOH, aumentando tras seguimientos más prolongados^{8, 9}. Al igual que lo observado previamente con la HBIG en monoterapia, la tasa de hepatitis B recurrente es mucho más alta en los pacientes con viremia detectable (41-100%) que en aquellos sin viremia pre-TOH (0-25%).

Es un tratamiento en desuso por su elevada tasa de resistencias y en consecuencia de recurrencia³.

· 2.3 Adefovir (ADV) en monoterapia

La introducción de ADV en el año 2003 supuso un cambio significativo en las posibilidades de un TOH exitoso en los pacientes con resistencia a LAM.

En un estudio con 60 de estos pacientes, 40% recibieron ADV (con o sin LAM) sin HBIG como profilaxis de la hepatitis B post-TOH y ninguno desarrolló hepatitis B recurrente después de una mediana de seguimiento de 36 semanas¹⁰.

· 2.4 Inmunoglobulinas y análogos

La asociación de HBIG y LAM tiene una eficacia superior a la monoterapia con cada uno de estos dos agentes. Su empleo se asocia a una tasa de reinfección a los 3 años que oscila entre el 0% y el 10% en la mayoría de las series publicadas².

Varios meta-análisis y estudios sistemáticos recientes han confirmado la eficacia de la pauta combinada de profilaxis con unas tasas de hepatitis B recurrente en general <10%, notablemente mejores que las conseguidas con HBIG o LAM en monoterapia³³⁻³⁶.

En la mayor parte de los estudios con profilaxis combinada, se ha utilizado LAM o ADV como antivirales, siendo la eficacia mayor en las pautas con ADV.

En una revisión sistemática reciente, la tasa de hepatitis B recurrente fue menor con la combinación HBIG + ADV (con o sin LAM) que con la combinación HBIG + LAM (2% vs 6,1%, $p=0,024$), a pesar de que los pacientes tratados con HBIG + ADV tenían con más frecuencia ADN VHB positivo en el momento del TOH (70% vs 39%, $p<0,0001$)²¹. Este dato se ha constatado en una revisión posterior (11) que incluye 46 estudios (entre 1998 y 2010) y 2162 pacientes que recibieron profilaxis con HBIG en monoterapia, AN (LAM o ADV) o combinación de HBIG + AN. Los resultados más destacables fueron:

- La profilaxis combinada con HBIG + AN consiguió menor tasa de recurrencia que la profilaxis con HBIG en monoterapia.

- En la profilaxis combinada con LAM el uso de altas dosis de HBIG (≥ 10000 U/d) durante la primera semana, se asoció a menor tasa de recurrencias sin que influyera la pauta de HBIG cuando se combinaba con ADV.

- La profilaxis combinada de HBIG con ADV consigue menor tasa de recurrencia que la combinación con LAM.

- La profilaxis en monoterapia con ADV no mostró recurrencias.

- La recurrencia fue menos frecuente cuando el paciente llegaba al TOH con VHB negativo.

En resumen, los estudios anteriores establecen claramente que la administración de HBIG a dosis altas por vía iv no es necesaria ni coste-efectiva cuando se asocian fármacos antivirales.

Aunque no existen datos en la literatura que indiquen si la utilización de dosis más altas de HBIG en el periodo post-trasplante inmediato podría ser beneficioso, es práctica habitual utilizar dosis más altas de HBIG en la fase anhepática y durante la primera semana que a partir de la 1ª semana. Además, estos estudios subrayan la importancia de los niveles de ADN VHB pre-trasplante como factores predictivos del fracaso de la profilaxis, hecho que podría utilizarse para hacer recomendaciones sobre un enfoque más individualizado de la profilaxis.

En comparación con el gran número de estudios que han valorado la eficacia de la profilaxis combinada utilizando LAM o ADV, los estudios con ETV y, sobre todo, con TDF son todavía relativamente escasos.

Globalmente, la tasa de recidiva de la hepatitis B oscila entre 0% y 4%^{12,22}.

En un estudio retrospectivo caso-control realizado por Xi y cols, ninguno de los 30 pacientes que recibieron profilaxis con HBIG im a dosis bajas y ETV (0,5 mg/d) tuvieron recidiva de la hepatitis B frente a 11% (10 de 90) en los pacientes que recibieron la misma pauta de HBIG y LAM¹², siendo el porcentaje de pacientes con viremia detectable en el momento del TOH similar en ambos grupos (ETV 60%, LAM 58%).

En un estudio multicéntrico reciente, Perrillo y cols analizaron la seguridad y eficacia de ETV (1 mg/día) en combinación con HBIG a dosis variables (44% recibieron dosis altas ≥ 10.000 UI) en 65 pacientes trasplantados por hepatitis B con viremia indetectable (<172 UI/mL) en el momento del TOH (21). Ninguno de los 61 pacientes evaluables en el análisis de eficacia tuvieron recidiva de la hepatitis B, definida en este estudio por criterios virológicos (ADN VHB >50 UI/mL hasta la semana 72 post-TOH). En dos pacientes (3%), se observó reaparición del HBsAg sérico pero en ambos casos el ADN VHB siguió siendo indetectable hasta el último seguimiento.

Aunque no existen estudios aleatorizados que hayan comparado directamente la eficacia en la prevención de la hepatitis B de la profilaxis con HBIG + LAM frente a HBIG + ETV o TDF, la tasa de hepatitis B recurrente, fue significativamente más alta en los pacientes que recibieron HBIG y LAM ($n=1889$) que en los pacientes que recibieron HBIG asociada a ETV o TDF ($n=303$) (6,1% vs 1%, $p=0,0004$)²³.

· 2.5 Sustitución de HBIG por vacunación activa frente a VHB.

Como alternativa a la administración indefinida de HBIG, en pacientes de bajo riesgo de recidiva en el momento del TOH; definidos por la ausencia de replicación viral en el momento del TOH, sin evidencia de recidiva de la infección en el momento de la suspensión de la profilaxis pasiva y tras varios años después del TOH; se ha ensayado la inmunización activa con vacunas recombinantes anti VHB². Aunque los resultados iniciales parecían prometedores con tasas de seroconversión a antiHBs > 10 UI/ml en el 75-80%, la proporción de pacientes que obtenían títulos > 100 UI/ml estaba en torno al 20% o inferior. Además los títulos tienden a descender rápidamente³.

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 post TOH.

· 2.6 ¿Es posible retirar las HBIG?

Basado en el hecho de que la recurrencia del VHB es muy poco frecuente a partir del segundo año post-TOH, se ha estudiado la retirada de la HBIG tras periodos de tratamiento combinado con HBIG + AN; continuando bien con LAM o con la combinación de un análogo nucleósido y nucleótido³ con el objetivo de reducir el coste y los inconvenientes asociados con la administración de HBIG a largo plazo sin comprometer la eficacia conseguida con la profilaxis combinada.

Los resultados de la combinación de LAM y ADV han mostrado mejores resultados que la monoterapia con LAM. También la utilización de análogos de última generación (ETV, TDF) parece ofrecer mejores resultados que la monoterapia con LAM.³. Por tanto, esta estrategia de terapia combinada con HBIG + AN durante un periodo de tiempo post-TOH seguida de retirada de HBIG y continuación con la combinación de un análogo nucleósido + análogo nucleótido parece buena al menos en los pacientes de bajo riesgo³.

Aunque los resultados en los primeros 1-2 años después de retirar la HBIG son buenos, con tasas de hepatitis B recurrente similares a las obtenidas con la profilaxis en combinación, el riesgo de recidiva puede aumentar con el tiempo debido al desarrollo de resistencias o, más frecuentemente, por falta de adherencia al tratamiento antiviral.

En relación con el primer aspecto, la combinación de fármacos antivirales sin resistencia cruzada reduce el riesgo de aparición de resistencias y podría tener gran importancia en el éxito de una profilaxis a largo plazo basada únicamente en fármacos orales, cuando se utilizan fármacos con barrera genética baja o intermedia a la resistencia²⁴.

Es muy posible que la aparición de resistencias a largo plazo sea una cuestión poco relevante cuando se utilizan fármacos antivirales con barrera genética alta a la resistencia, como ETV o TDF. Se desconoce, pues no existen estudios aleatorizados al respecto, si ETV o TDF son igual de eficaces si se utilizan como único fármaco o en combinación con HBIG en la profilaxis a largo plazo.

En la revisión sistemática reciente de Cholongitas y cols, la tasa de hepatitis B recurrente en los 102 pacientes en los que se utilizó ETV o TDF después de retirar la HBIG fue 3,9% frente a 1% en los 303 pacientes que recibieron profilaxis combinada con HBIG y ETV/TDF ($p=0,17$)²³. Los pacientes con niveles de ADN VHB altos en el momento del TOH parecen ser un grupo de riesgo más alto de recidiva cuando se retira la HBIG y en estos casos la estrategia profiláctica utilizada debería tener un enfoque más conservador.

Los resultados de diferentes estudios muestran la detección frecuente de ADN VHB en suero, linfocitos e hígado en pacientes trasplantados por hepatitis B sin evidencia serológica de hepatitis B, con independencia del esquema de profilaxis utilizado²⁵⁻²⁸ lo cual pone en cuestión la retirada de la profilaxis en todos los pacientes con infección VHB y TOH.

Sin embargo, existen estudios que han investigado la retirada completa de la profilaxis.

En el estudio de Lency y cols²⁹, se analiza una cohorte de 30 pacientes con bajo riesgo de recurrencia que habían recibido durante al menos 3 años terapia combinada con HBIG + LAM (+/- ADV) a los que tras el TOH se les retiró de forma secuencial la HBIG, y después la LAM, 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 se observó recurrencia del HBsAg en 5, de los cuales sólo 1 tuvo ADN-VHB (+) y elevación de transaminasas con buena respuesta al tratamiento con tenofovir, en 1 se negativizó en HBsAg tras restituir el tratamiento con HBIG y en los otros 3 se produjo el aclaramiento espontáneo del HBsAg con seroconversión a AntiHBs. En el tejido hepático, los 5 pacientes mostraban ADN-VHB total (+) pero sólo uno 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 de poder utilizar la determinación de ADN-VHB en tejido hepático como herramienta para decidir en qué paciente se podría retirar la profilaxis, sin embargo desde el punto de vista clínico no parece práctica por la necesidad de hacer biopsias hepáticas seriadas.

Los resultados de este estudio sugieren que la utilización de métodos de biología molecular muy sensibles podría ser útil para identificar un subgrupo de pacientes en los que se podría retirar totalmente la profilaxis. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales que confirmen estos datos.

En este estudio de Lency y cols, la ausencia de ADN VHB total y ccc en la biopsia basal no fue una garantía absoluta del éxito de la retirada de la profilaxis ya que 5 pacientes con ADN-VHB total y ccc indetectable en las biopsias basales presentaron recidiva de la hepatitis B.

En base a las consideraciones anteriores, la retirada total de la profilaxis no es una estrategia aceptada en la actualidad y se necesitan estudios que confirmen los resultados del estudio italiano. De la misma forma, la realización de biopsias frecuentes de protocolo para monitorizar la replicación del VHB no está actualmente justificada en la práctica clínica diaria.

En un estudio reciente, Fung y cols analizaron la eficacia y seguridad de un régimen sin HBIG en 80 pacientes trasplantados por hepatitis B que sólo recibieron ETV en monoterapia con una mediana de seguimiento post-TOH de 26 meses (límites: 5-40 meses)³⁰. En esta cohorte, 33 (41%) pacientes no habían recibido ningún fármaco antiviral antes del TOH y sólo 21 (26%) tenían ADN VHB indetectable (<35 copias/mL) en el momento del TOH. Utilizando esta profilaxis, el HBsAg fue positivo post-TOH en 18 (22,5%) pacientes en la fecha del último seguimiento: en 8 de ellos, el HBsAg nunca se negativizó después del TOH y en los 10 restantes, reapareció después de un tiempo siendo negativo, con una mediana de 5 meses desde el TOH hasta la reaparición del HBsAg. Globalmente, la tasa acumulada de negativización del HBsAg post-TOH fue 86% al 1º año y 91% al 2º año. Sorprendentemente, 17 de los 18 pacientes con HBsAg positivo tenían ADN VHB sérico indetectable en la fecha del último seguimiento (este es un hecho frecuente en pacientes que no reciben gammaglobulina).

Un hallazgo interesante de este estudio fue la utilidad de los niveles de HBsAg en el momento del TOH para predecir la negativización del HBsAg post-TOH. Los pacientes que negativizaron el HBsAg post-TOH tenían unos niveles de HBsAg pre-TOH significativamente más bajos que aquellos que no lo hicieron (500 vs 1472 UI/mL, respectivamente, $p=0,012$). Además, en los pacientes con niveles de HBsAg <3 log UI/mL pre-TOH, la tasa de seroconversión del HBsAg al 1º año post-TOH fue significativamente más alta que en aquellos con niveles de HBsAg >3 log UI/mL (90% vs 74%, $p=0,025$). Asimismo, se observó una tasa de negativización del HBsAg al 1º año post-TOH significativamente más alta en los pacientes con niveles de ADN VHB pre-TOH <5 log copias/mL en comparación con aquellos con niveles de ADN VHB >5 log copias/mL (92% vs 73%, $p=0,033$). Los pacientes que cumplían los dos criterios a la vez (ADN VHB <5 log copias/mL y niveles de HBsAg <3 log UI/mL) tuvieron una tasa acumulada de negativización del HBsAg a los 18 meses del 100% frente a 78% en los pacientes que no cumplían ambos criterios ($p<0,001$). Estos hallazgos son muy interesantes pero se requieren estudios adicionales que los confirmen.

En otro estudio muy reciente, se analizaron los resultados a largo plazo de una serie de 362 pacientes que recibieron una profilaxis post-TOH basada únicamente en la administración de

fármacos antivirales orales: LAM (n=176, 49%), ETV (n=142, 39%) o una combinación de antivirales orales (n=44, 12%), principalmente LAM + ADV (n=35)³¹.

Casi la mitad (48,6%) de los pacientes estaban recibiendo tratamiento antiviral en el momento del TOH y 112 (30,9%) eran HBeAg positivo. Tras una mediana de seguimiento post-TOH de 53 meses (límites: 0-112 meses), la tasa de negativización post-TOH del HBsAg y de supresión del ADN VHB a niveles indetectables (<20 UI/mL) a los 8 años post-TOH fue 88% y 98%, respectivamente. No hubo diferencias en las tasas de negativización de HBsAg post-TOH ni de supresión del ADN VHB entre los tres grupos de tratamiento. Sin embargo los pacientes con en profilaxis con LAM tuvieron una tasa de rebote virológico al 3º año post-TOH del 17% en comparación al 7 y 0%, en los pacientes que recibieron combinación de fármacos antivirales y ETV, respectivamente (p<0,001). La mayoría de los casos asociado a resistencia a fármacos.

En las pautas de profilaxis libres de HBIG, basadas únicamente en la utilización de antivirales orales, se plantean las siguientes cuestiones:

¿Qué antiviral debería utilizarse?

Los resultados de los estudios existentes sugieren, con alguna excepción aislada³², que las estrategias de profilaxis sin utilización de HBIG sólo se pueden aplicar con garantías si se utilizan antivirales con alta barrera genética a la resistencia como ETV o TDF.

¿Es mejor la utilización de un fármaco único o una combinación de antivirales orales?

Actualmente y dado que los AN de nueva generación tienen una gran potencia antiviral y una barrera genética muy alta no precisan de tratamiento combinado excepto en casos muy particulares.

En el estudio inicial de Fung y cols, no se detectaron mutaciones asociadas a resistencias a ETV después de una mediana de seguimiento de 26 meses post-TOH (30) y este hecho parece mantenerse con seguimiento más prolongados³¹. Es muy probable, por lo tanto, que en la época de los antivirales con barrera genética alta a la resistencia, éstos puedan utilizarse en monoterapia en los esquemas de profilaxis de la hepatitis B recurrente sin HBIG.

¿Pueden recibir todos los pacientes una pauta libre de HBIG o, por el contrario, se debería utilizar una pauta de profilaxis combinada (HBIG + antivirales) en los pacientes con riesgo alto de recidiva?

La decisión de utilizar un esquema profiláctico sin HBIG puede estar más indicada en los pacientes con un riesgo bajo de recurrencia post-TOH (Tabla 1).

En la época actual y con los potentes fármacos antivirales disponibles, muy pocos pacientes deberían ser virémicos el día del TOH. Sin embargo, es posible que el TOH tenga que realizarse antes de conseguir niveles de ADN VHB indetectables en determinadas situaciones clínicas (Hepatocarcinoma, cirrosis descompensada,

insuficiencia hepática aguda grave) o que los pacientes tengan opciones limitadas de tratamiento si fracasa la profilaxis (coinfección delta). Todos estos probablemente deberían recibir una estrategia más conservadora, basada en la administración de HBIG a largo plazo y antivirales orales.

¿Debe redefinirse el concepto de hepatitis B recurrente cuando se utilizan estas pautas de profilaxis?

En la época de los antivirales potentes y esquemas de profilaxis sin HBIG, el HBsAg puede persistir o reaparecer en suero mientras que los niveles de ADN VHB séricos son indetectables y no existe evidencia de hepatitis en el injerto.

Algunos autores sostienen que la reinfección del injerto es universal en los pacientes trasplantados por hepatitis B y que la detección del HBsAg en suero no es un marcador fiable del éxito o fracaso de la profilaxis³⁰. Sin embargo, estudios realizados hace muchos años, cuando no se disponía de ningún tipo de profilaxis, ya mostraron que la reinfección del injerto no era universal y que algunos pacientes aclaraban espontáneamente la infección. Los resultados de estudios en los que se ha podido retirar la profilaxis totalmente con éxito en un grupo seleccionado de pacientes, apoyan este hecho. Así pues, la reinfección no ocurre en todos los pacientes y el HBsAg es un marcador útil de reinfección del injerto. Sin embargo, en la época actual de los antivirales potentes, es necesario definir más las consecuencias de la reinfección. El concepto de rebote virológico, recientemente propuesto por Fung y cols³¹ es útil a este respecto y debería ser incorporado a estudios futuros que valoren los resultados en pacientes trasplantados por hepatitis B.

Conclusiones

1. La HBIG ha jugado un papel principal en los esquemas de profilaxis de la hepatitis B recurrente desde su introducción a principio de los años 90.
2. La combinación de HBIG a dosis bajas y antivirales se considera, hoy en día, el estándar de la profilaxis de la hepatitis B recurrente frente al que se deben comparar las nuevas estrategia profilácticas.

Tabla 1. Riesgo de recidiva VHB.

| Riesgo bajo recidiva post-TOH | Riesgo Alto recidiva post-TOH |
|---|---|
| Viremia baja/negativa pre-TOH | ADN VHB >10 ³ UI/ml/ml |
| Antígeno e negativo pre-TOH | Coinfección VHD Recurrer VHB +VHD |
| Ausencia de resistencias previas | Resistencias VHB HIV, Experimentados |
| Coinfección VHB-VHD en TOH por cirrosis por VHB | Paciente no adherente |
| Insuficiencia hepática aguda por VHB | |

3. ETV (excepto en pacientes con resistencia a LAM) o TDF se consideran los antivirales de elección en las pautas de profilaxis en combinación.

4. Es posible la retirada de la HBIG en pacientes con bajo riesgo de recidiva, específicamente los pacientes con niveles de ADN VHB indetectables en el momento del trasplante que muestren buena adherencia al tratamiento antiviral.

5. Las pautas de profilaxis libres de gammaglobulina, basadas únicamente en la administración de fármacos antivirales orales desde el inicio, parecen seguras y eficaces si se utilizan fármacos con barrera genética alta a la resistencia y en pacientes con bajo riesgo basal de hepatitis B recurrente sin opciones limitadas de tratamiento si la profilaxis fracasa.

Donantes anticore positivo

El porcentaje de donantes antiHBc positivo en los donantes de injertos hepáticos en España oscila entre el 12% y el 14%. Los injertos antiHBc positivos mantienen la capacidad de transmitir la infección por VHB, de hecho es el principal factor de riesgo para la hepatitis B de novo en pacientes trasplantados, y depende fundamentalmente del estado serológico del receptor en el momento del trasplante y de la presencia de carga viral en el injerto.

Grupos de riesgo en receptores HBsAg negativo (Tabla 2):

- Receptores naïves: No han tenido contacto previo con el virus B. Riesgo alto de infección.

- Receptores antiHBc positivo, antiHBs negativo: Aquellos que han tenido contacto y han perdido antiHBs o no lo han desarrollado. Riesgo intermedio de infección.

- Receptores antiHBs positivo, antiHBc negativo: Aquellos que han sido vacunados. Riesgo intermedio de infección.

- Receptores antiHBc positivo, antiHBs positivo: Aquellos que han tenido contacto con el virus y han desarrollado antiHBs (Serología de infección resuelta). Riesgo bajo de infección.

Sin profilaxis, los receptores naïves tienen un riesgo de desarrollar hepatitis de novo mayor del 40%, este riesgo se reduce

al 10% en los que tienen anticuerpos antiHBs. Los pacientes con antecedentes de infección por el virus B antiHBc (+) sin anticuerpos antiHBs tienen un riesgo de hepatitis de novo similar (13%), mientras el riesgo en los que tienen antiHBs y antiHBc es mínimo (<2%)².

La presencia aislada de antiHBs positivo en el receptor disminuye pero no elimina de forma completa el riesgo de hepatitis B de novo. Este riesgo podría variar en función del título de antiHBs, pero de nuevo los datos son insuficientes. El título de antiHBs necesario para eliminar este riesgo no está claro. Se ha sugerido que podría estar en torno a 200 UI/mL aunque esto no ha sido convenientemente validado.

Además del título de antiHBs en el momento del trasplante, es importante su evolución, pues la pérdida de los antiHBs no es un hecho inusual tras el mismo. Tampoco la presencia de antiHBs en el donante con antiHBc afecta la frecuencia de transmisión, de modo que no se ha encontrado diferencia significativa en el riesgo de donantes únicamente antiHBc o también con antiHBs.

Aunque los datos son escasos y los seguimientos de los pacientes muy variables, la aparición de hepatitis B de novo puede ser tan tardía como 6-7 años después del trasplante.

· 3.1 Profilaxis con Inmunoglobulina en monoterapia

En la revisión de Cholangitis y cols³⁷ analizan 8 estudios con un seguimiento medio de 31 meses. La hepatitis B de novo ocurrió en 18 casos de 96 seguidos (18,7%) frente a 47,8% sin profilaxis. De esos 18 casos, 5 habían suspendido la HBIG y otros dos tenían niveles < 50 UI/ml. En 11 casos que recibieron HBIG, en los que se desconocía el estado del receptor, no se desarrolló el virus. La monoterapia HBIG previno la Hepatitis B de novo en 22 y 12 receptores que eran positivos para antiHBs o antiHBc únicamente. El único caso de receptor antiHBs positivo que adquirió hepatitis B de novo había desarrollado una mutación frente al determinante “a” del antígeno de superficie. La terapia combinada no fue más eficaz en este grupo.

En esta revisión parece que HBIG en monoterapia fue muy eficaz en pacientes de riesgo intermedio o bajo y menos en pacientes naïves de alto riesgo.

En la revisión de Pan JJ³⁸ con el uso de profilaxis con monoterapia con HBIG, la hepatitis B de novo disminuyó significativamente, reduciendo la incidencia del 62,2% al 28% en receptores naïves o población de “riesgo alto” mientras que en los de riesgo intermedio y bajo no se produjo ningún caso.

Tabla 2. Grupos de riesgo en receptores HBsAg.negativo.

| | Naive | AntiHBc + AntiHBs - | AntiHBc + AntiHBs + | AntiHBc – AntiHBs + |
|----------------|---------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Sin profilaxis | > 40% | 13% | <2% | 10% |
| Con profilaxis | 12% | <4% | <2% | <2% |
| | R. Alto | R. Intermedio | R. bajo | R. Intermedio |

Otra vez se demuestra su gran eficacia entre pacientes con riesgo intermedio o bajo en que no se produjo ningún caso y su menor eficacia en pacientes naives.

La revisión de Saab³⁹ encuentra resultados superponibles.

• 3.2 Terapia combinada con inmunoglobulina y AN

No hubo ningún caso de hepatitis entre 43 receptores naives tratados con terapia de combinación, frente a 17 de 63 (27%) y 23 de 82 (28%) entre los que recibieron monoterapia con HBIG analizados en la revisiones de Cholangitis³⁷ y de Pan JJ³⁸. La posibilidad de niveles de título de antiHBs bajos, o el desarrollo de mutantes de escape al antígeno de superficie puede explicar la ineficacia de la monoterapia IgG en este grupo de receptores⁴⁰.

Entre los receptores con positividad para ambos anticuerpos, pacientes con “bajo riesgo”, la HBIG parece ser tan eficaz como la terapia de combinación.

En resumen, la monoterapia HBIG parece ser equivalente a la combinación, especialmente en pacientes con riesgo bajo o con riesgo intermedio.

• 3.3 Profilaxis con AN en monoterapia

Los resultados de todas las revisiones existentes son muy parecidos^{38, 41-46} y apoyan que la HBIG puede no ser necesaria como parte del tratamiento profiláctico de la hepatitis B de novo.

En una revisión reciente de Saab y cols³⁹ que compara la eficacia de la profilaxis con LAM frente a la profilaxis con HBIG + LAM, se describe una incidencia de hepatitis de novo del 2,7 % en pacientes que únicamente recibían LAM, frente a 3,6% en pacientes con terapia de combinación. Otros estudios posteriores con experiencias de un único centro en que se utiliza profilaxis con LAM u otro análogo encuentran resultados semejantes.

El estudio de Yprac⁴⁷, solo identifica un caso de hepatitis B de novo entre 18 receptores de donantes vivos antiHBc positivo, con un seguimiento de 18,7 meses^{6, 48} (el paciente había suspendido la LAM previamente y era naive pre-trasplante). De los 18 pacientes, 9 presentaban infección pasada, 6 eran naives, 2 tenían antiHBc y uno antiHBs pre-trasplante.

Chang⁴⁸, en una serie de 119 pacientes HBsAg negativos que recibieron un injerto antiHBc positivo, describe que 62 recibieron profilaxis únicamente con LAM, 33 con ADV, 3 con TDF y 1 con ETV. Entre los 62 que recibieron LAM como profilaxis 5 desarrollaron hepatitis B de novo (tres de ellos eran naives antes del TOH). Entre los 33 que recibieron ADV, 5 desarrollaron hepatitis de novo (15%). Por el contrario ninguno de los 3 que recibieron TDF ni el paciente que recibió ETV desarrollo hepatitis B de novo. Este mismo autor⁴⁹, en un estudio prospectivo en 16 pacientes, sobre la eficacia de la profilaxis con ADV 10 mg/día desde el inmediato post-trasplante, y en un seguimiento medio de 1,8 años (1-2,6 años), sólo encuentra un caso de hepatitis B de novo en un paciente naive pre trasplante de los 7 naives del grupo. La hepatitis apareció a los 52 meses de seguimiento. Del resto de los pacientes, 5 de 10 (50%) que fueron antiHBs negativos antes del trasplante desarrollaron

anticuerpos después (3 de ellos habían sido vacunados, o antes, o después del trasplante). Igualmente entre los 8 pacientes antiHBc negativo pre-trasplante 4 (50%) presentaron antiHBc de forma transitoria después del trasplante. En ningún caso se encontró ADN VHB en sangre a lo largo del seguimiento. Esto sugiere una infección subclínica y el riesgo de desarrollar hepatitis B de novo en el futuro⁴⁹.

Por último en un estudio de Chotiyaputta W⁵⁰, se estudia a 20 pacientes, de los que 18 recibieron análogos de nucleósidos (10 LAM y 8 ETV) y ninguno desarrolló hepatitis de novo en un seguimiento de 32 meses.

En la revisión de Cholangitis y cols³⁷ y de de Pan JJ³⁸, independientemente del estado serológico de los receptores solo el 2,6-2,7 % de ellos desarrolló hepatitis B de novo (en dos pacientes, y en ambos debido a no cumplimiento del tratamiento) En el único caso descrito entre receptores naive, la infección ocurrió después de suspender la lamivudina.

Estos datos apoyan que la HBIG puede no ser necesaria como parte del tratamiento profiláctico de la hepatitis de novo y que los AN tienen la misma eficacia que la combinación con HBIG y es mucho más barata y cómoda para los pacientes.

La LAM parece un fármaco con suficiente eficacia en la profilaxis, aunque se han descrito resistencias incluso después de 3 años de su uso en monoterapia⁵¹⁻⁵³. Para evitar el problema de resistencias a la LAM se pueden utilizar análogos con mayor barrera genética a la resistencia, como el TDF o ETV, que han demostrado total eficacia en los escasos estudios realizados.

Conclusiones

1. La incidencia de hepatitis B de novo en receptores HBsAg negativos de donantes antiHBc positivos es alta sin profilaxis y está en relación con el estado serológico del receptor frente al VHB. Además la presencia aislada de antiHBs positivo en el receptor disminuye pero no elimina de forma completa el riesgo de hepatitis B de novo
2. Los receptores con antiHBc y antiHBs positivos tienen un bajo riesgo con y sin profilaxis, por lo que este grupo de pacientes no la precisaría. En ellos sería suficiente planear controles periódicos post-trasplante y tratamiento inmediato con análogos de alta barrera genética en caso de aparición de hepatitis B.
3. En el resto de los grupos de receptores (naives, antiHBc o antiHBs aislados) la profilaxis con AN en monoterapia o en combinación con HBIG disminuye la incidencia y deben recibir profilaxis desde el inmediato post-trasplante. Lo más utilizado es LAM en monoterapia.
4. Si el ADN del VHB en el donante es positivo en suero o en biopsia, la profilaxis sería desde el inicio con un análogo de alta barrera a resistencia.

5. Por tanto con la profilaxis adecuada los injertos de donantes antiHBc positivos no se considerarán injertos de riesgo y se utilizarán en función de la gravedad del receptor, sin tener en cuenta el perfil serológico del receptor.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Villamil F, Cairo Fernando. Solid Organ Transplantation and hepatitis B Virus. *Clinical Liver disease* 2013;2(1):30-40.
- 2.- D'Avola D, Herrero J.I. Profilaxis y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B en relación con el trasplante hepático. *Revista española de enfermedades digestivas* 2011;103(3):142-149
- 3.- Pascasio Acevedo J.M. Prevención de la infección por el virus de la hepatitis B en el trasplante hepático y renal. *Nefrología Sup Ext* 2013;4(3):60-6
- 4.- Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology*. 2007;132(3):931-7
- 5.- Zheng S, Chen Y, Liang T, Lu A, Wang W, Shen Y, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B Immunoglobulin prophylaxis. *Liver Transpl*. 2006;12(2):253-8.
- 6.- Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, Carenzi S, Premoli A, Debernardi-Venon W, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl*. 2005;11(4):402-9.
- 7.- Fontana RJ, Keeffe EB, Carey W, Fried M, Reddy R, Kowdley KV, et al. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl*. 2002;8(5):433-9.
- 8.- 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(2):424-32.
- 9.- Limquiaco JL, Wong J, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, et al. Lamivudine monoprophyllaxis and adefovir salvage for liver transplantation in chronic hepatitis B: a seven-year follow-up study. *J Med Virol*. 2009;81(2):224-9.
- 10.- 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 Transpl*. 2007;13(3):349-60.
- 11.- 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(10):1176-90.
- 12.- 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(4):321-7.
- 13.- Degertekin B, Han SH, Keeffe EB, Schiff ER, Luketic VA, Brown Jr RS, et al. Impact of Virologic Breakthrough and HBIG Regimen on Hepatitis B Recurrence After Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2010; 10: 1823-33.
- 14.- Jiménez-Pérez M, Sáez-Gómez AB, Mongil Poce L, Lozano-Rey JM, de la Cruz-Lombardo J, Rodrigo-López JM. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir for prophylaxis and treatment of hepatitis B recurrence post-liver transplant. *Transplantation proceedings*. 2010;42(8):3167-8.
- 15.- Ishigami M, Onishi Y, Ito T, Katano Y, Ito A, Hirooka Y, et al. Anti-hepatitis B surface immunoglobulin reduction in early postoperative period after liver transplantation in hepatitis B virus-positive patients. *Hepatol Res*. 2011;41(12):1189-98.
- 16.- Cai CJ, Lu MQ, Chen YH, Zhao H, Li MR, Chen GH. Clinical study on prevention of HBV re-infection by entecavir after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(2):208-15.
- 17.- Cai CJ, Lu MQ, Chen YH, Zhao H, Li MR, Chen GH. Clinical study on prevention of HBV re-infection by entecavir after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(2):208-15.
- 18.- Kim YK, Kim SH, Lee SD, Park SJ. Clinical outcomes and risk factors of hepatitis B virus recurrence in patients who received prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin following liver transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(8):3052-6.
- 19.- Lee S, Kwon CH, Moon HH, Kim TS, Roh Y, Song S, et al. Antiviral treatment for hepatitis B virus recurrence following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27(5):E597-604.
- 20.- Na GH, Kim DG, Han JH, Kim EY, Lee SH, Hong TH, et al. Prevention and Risk Factors of Hepatitis B Recurrence after Living Donor Liver Transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013. doi: 10.1111/jgh.12403.
- 21.- Perrillo R, Buti M, Durand F, Charlton M, Gadano A, Cantisani G, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl*. 2013;19(8):887-95.
- 22.- Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Yoshizawa A, et al. Efficacy and safety of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living-donor liver transplantation. *Hepatol Res*. 2013;43(1):67-71.
- 23.- Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High Genetic Barrier Nucleos(t)ide Analogue(s) for Prophylaxis From Hepatitis B Virus Recurrence After Liver Transplantation: A Systematic Review. *Am J Transplant*. 2013;13(2):353-62.
- 24.- Angus PW, Patterson SJ, Strasser SJ, 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):1460-6.

- 25.- 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(1):86-95.
- 26.- Hussain M, Soldevila-Pico C, Emre S, Luketic V, Lok AS. Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1137-44.
- 27.- Freshwater DA, Dudley T, Cane P, Mutimer DJ. Viral persistence after liver transplantation for hepatitis B virus: a cross-sectional study. *Transplantation*. 2008;85(8):1105-11.
- 28.- Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, van Marle G, Roberts JP, Michalak TI, Terrault NA. Hepatitis B virus quasispecies in hepatic and extrahepatic viral reservoirs in liver transplant recipients on prophylactic therapy. *Liver Transpl*. 2011;17(8):955-62.
- 29.- Lenci I, Tisone G, Di Paolo D, Marcuccilli F, Tariciotti 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(3):587-93.
- 30.- Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1212-9.
- 31.- Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):942-8.
- 32.- Gane EJ, Patterson S, Strasser SI, McCaughan GW, Angus PW. Combination of lamivudine and adefovir without hepatitis B immune globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2013;19(3):268-74.
- 33.- Loomba R, Rowley AK, Wesley R, Smith KG, Liang TJ, Pucino F, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(6):696-700.
- 34.- Rao W, Wu X, Xiu D. Lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation: a meta-analysis. *Transpl Int*. 2009;22(4):387-94.
- 35.- Katz LH, Paul M, Guy DG, Tur-Kaspa R. Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(4):292-308.
- 36.- Chen J, Yi L, Jia JD, Ma H, You H. Hepatitis B immunoglobulins and/or lamivudine for preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(5):872-9.
- 37.- Evangelos Cholongitas¹, George V. Papatheodoridis^{2,*}, Andrew K. Burroughs¹ Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. *Journal of Hepatology* 2010 vol. 52; 272–279).
- 38.- Pan JJ, Thosani N, Machicao VI, Fallon MB. Current use of hepatitis B immune globulin for prevention of de novo hepatitis B in recipients receiving anti-HBc-positive livers. *Hepatol Int*. 2011 Jun;5(2):635-43.
- 39.- Pan JJ, Thosani N, Machicao VI, Fallon MB. Current use of hepatitis B immune globulin for prevention of de novo hepatitis B in recipients receiving anti-HBc-positive livers. *Hepatol Int*. 2011 Jun;5(2):635-43.
- 40.- Yoshida EM, Ramji A, Erb SR, Davis JE, Steinbrecher UP, Sherlock CH, et al. De novo acute hepatitis B infection in a previously vaccinated liver transplant recipient due to a strain of HBV with a Met 133 Thr mutation in the "a" determinant. *Liver* 2000;20(5):411–414
- 41.- Chen YS, Wang CC, de Villa VH, Wang SH, Cheng YF, Huang TL, et al. Prevention of de novo hepatitis B virus infection in living donor liver transplantation using hepatitis B core antibody positive donors. *Clin Transpl* 2002;16(6):405–409
- 42.- Pan JJ, Oh SH, Soldevila-Pico C, Nelson DR, Liu C (2010) Low prevalence of HBV DNA in the liver allograft from anti-HBcpositive donors: a single-center experience. *Clin Transplant* :164-1702011;25
- 43.- Nery JR, Nery-Avila C, Reddy KR, Cirocco R, Weppler D, Levi DM, et al. Use of liver grafts from donors positive for antihepatitis B-core antibody (anti-HBc) in the era of prophylaxis with hepatitis-B immunoglobulin and lamivudine. *Transplantation* 2003;75(8):1179–1186
- 44.- Nery JR, Nery-Avila C, Reddy KR, Cirocco R, Weppler D, Levi DM, et al. Use of liver grafts from donors positive for antihepatitis B-core antibody (anti-HBc) in the era of prophylaxis with hepatitis-B immunoglobulin and lamivudine. *Transplantation* 2003;75(8):1179–1186
- 45.- Nery JR, Nery-Avila C, Reddy KR, Cirocco R, Weppler D, Levi DM, et al. Use of liver grafts from donors positive for antihepatitis B-core antibody (anti-HBc) in the era of prophylaxis with hepatitis-B immunoglobulin and lamivudine. *Transplantation* 2003;75(8):1179–1186
- 46.- Nery JR, Nery-Avila C, Reddy KR, Cirocco R, Weppler D, Levi DM, et al. Use of liver grafts from donors positive for antihepatitis B-core antibody (anti-HBc) in the era of prophylaxis with hepatitis-B immunoglobulin and lamivudine. *Transplantation* 2003;75(8):1179–1186
- 47.- Yaprak O, Dayangac M, Balci D, Demirbas T, Yuzer Y, Tokat Y. Use of livers from hepatitis B core antibody positive donors in living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2010 Sep-Oct;57(102-103):1268-71
- 48.- Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM, Stiles JB, Rosenthal-Cogan L, Brubaker WD, Guarrera JV, Emond JC, Brown RS Jr. Prevention of de novo hepatitis B in recipients of core antibody-positive livers with lamivudine and other nucleos(t)ides: a 12-year experience. *Transplantation*. 2013 Apr 15;95(7):960-5
- 49.- Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM, Heese S, Stiles JB, Abdelmessih R, Verna EC, Guarrera JV, Emond JC, Brown RS Jr. Prevention of de novo hepatitis B with adefovir dipivoxil in recipients of liver grafts from hepatitis B core antibody-positive donors. *Liver Transpl*. 2012 Jul;18(7):834-8

50.- Watcharasak Chotiyaputta; Shawn J Pelletier; Robert J Fontana, Anna S F Lok. Long term efficacy of nucleoside monotherapy in preventing HBV infection in HBsAg-negative recipients of anti-HBc positive donor livers. *Hepatology*. 2010;4:707-715.

51.- Yen RD, Bonatti H, Mendez J, Aranda-Michel J, Satyanarayana R, Dickson RC. Case report of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection post liver transplantation from a hepatitis B core antibody donor. *Am J Transplant* 2006;6:1077-1083

52.- Yen RD, Bonatti H, Mendez J, Aranda-Michel J, Satyanarayana R, Dickson RC. Case report of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection post liver transplantation from a hepatitis B core antibody donor. *Am J Transplant* 2006;6:1077-1083

53.- Yen RD, Bonatti H, Mendez J, Aranda-Michel J, Satyanarayana R, Dickson RC. Case report of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection post liver transplantation from a hepatitis B core antibody donor. *Am J Transplant* 2006;6:1077-1083.