



TRASPLANTE HEPÁTICO

Transmisión de la infección B por injertos anti-HBc positivos

Rafael Bárcena

Sección de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Hepatitis B de novo;
Donantes anti-HBc
positivos;
Trasplante hepático;
Profilaxis de hepatitis B
de novo;
Donantes con criterios
expandidos;
Análogos de
nucleótidos

Resumen

En España, la tasa de portadores anti-HBc positivos, HBsAg negativos es cercana al 10% de los adultos entre 26 y 65 años, por lo que es imposible excluir a estos donantes sin aumento de la mortalidad de los receptores en lista de espera. La incidencia de hepatitis B de novo en receptores HBsAg negativos de donantes anti-HBc positivos es alta sin profilaxis y está en relación con el estado serológico del receptor frente al VHB. Los receptores con anti-HBc y anti-HBs positivos tienen un bajo riesgo, con y sin profilaxis, por lo que este grupo de pacientes no precisaría profilaxis, sino controles periódicos postrasplante. En el resto de los grupos de receptores (*naïve*, anti-HBc o anti-HBs aislados) la profilaxis con IgG HB, lamivudina o terapia combinada disminuye la incidencia y deben recibir profilaxis inmediata desde el postrasplante. En el momento actual, y en función del riesgo, beneficio y coste, debería ser con lamivudina 100 mg/d indefinidamente o por largos períodos (> 10 años). Se debería controlar el HBsAg periódicamente y siempre el ADN del VHB en caso de disfunción del injerto. Si se determina el ADN del VHB en el donante y es positivo en suero o en biopsia, la profilaxis sería desde el inicio con un análogo de alta barrera a resistencia. Los injertos de donantes anti-HBc positivos no se considerarán injertos de riesgo y se utilizarán en función de la gravedad del donante, sin estar determinados por el perfil serológico del receptor.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

De novo hepatitis B;
Anti-HBc-positive
donors;
Liver transplantation;
Prophylaxis of de novo
hepatitis B;
Donors with expanded
criteria;
Nucleotide analogues

Hepatitis B infection transmission by anti-HBc-positive grafts**Abstract**

In Spain, the rate of anti-HBc positive, HBsAg-negative carriers is approximately 10% of adults between the ages of 26 and 65 years. It is therefore impossible to exclude these donors without increasing the mortality of recipients on waiting lists. The incidence of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative recipients of anti-HBc-positive donors is high without prophylaxis and is related to the serological state of the recipient against HBV. Anti-HBc and anti-HBs-positive recipients have low risk, with or without prophylaxis. This patient group therefore does not require prophylaxis but rather periodic posttransplantation checkups. For the other recipient groups (naïve, anti-Hbc and anti-HBs isolates), prophylaxis with IgG HB, lamivudine or combined therapy decreases the incidence of infection. These patients should be treated with prophylaxis immediately after transplantation. Depending on the risk, cost and benefit, patients should currently be treated with lamivudine 100 mg/d indefinitely or for longer periods (>10 years). Periodic checkups of HBsAg should be conducted, and if there is graft dysfunction then HBV DNA should be checked. If HBV DNA is discovered in the donor and found to be positive in serum or in the biopsy, the prophylaxis should be an analogue with a high barrier to resistance from the start. Grafts from anti-HBc-positive donors are not considered at-risk grafts and are used according to donor severity, without being determined by the recipient's serological profile.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En España, la tasa de portadores de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) oscila entre el 1,2 y el 1,7%, siendo el anti-core de hepatitis B (anti-HBc) positivo en el 10% de los adultos entre 26 y 65 años, según un estudio realizado en nuestro país¹. La prevalencia de donantes HBsAg(-) anti-HBc(+) en los donantes de órganos es equivalente a la de la población general y, por tanto, dependiente de la prevalencia de infección por virus de la hepatitis B (VHB) en el medio. El porcentaje de donantes anti-HBc(+) en los donantes de injertos hepáticos en España, de forma aislada o asociado a anti-HBs(+), oscila entre el 12 y el 14%². Los injertos anti-HBc(+) mantienen la capacidad de transmitir la infección por VHB cuando se trasplantan a pacientes HBsAg(-)²⁻⁵.

El riesgo de transmisión sin profilaxis es alto en todos los estudios, aunque variable entre las diferentes series, y sus cifras estimadas dependen, entre otros factores, del criterio utilizado para el diagnóstico de hepatitis B de novo. Muchos estudios han utilizado la aparición de HBsAg únicamente en receptores previamente negativos, otros la aparición de HBsAg y la presencia de ADN del VHB, otros estudios la

presencia de ADN del VHB únicamente, otros la seroconversión a anti-HBc postrasplante sin otros datos de infección y en otros la presencia de ADN en biopsias hepáticas (la determinación del ADN de los estudios publicados varía también entre hibridación, b-ADN y PCR). Si parece claro que la frecuencia de infección de novo guarda relación con el estado inmune del receptor con relación a la hepatitis B.

En todos los estudios y revisiones sistemáticas⁶⁻¹⁰, el riesgo se relaciona con el estado serológico del receptor con relación a la hepatitis B. Es *muy alto* en receptores sin marcadores de infección pasada, “receptores naïve” (48,7-62,5%)⁷. El riesgo es menor, “riesgo intermedio”, en receptores únicamente anti-HBc(+) (13,1% entre 38 casos estudiados) o en vacunados previamente al trasplante con desarrollo de anticuerpos anti-HBs (9,4% en 31 casos estudiados) y es aún menor, “riesgo bajo”, en receptores con marcadores de infección pasada (anti-HBc[+]/anti-HBs[+]) (tabla 1). En este último grupo, la incidencia es semejante entre pacientes con y sin profilaxis postrasplante⁶⁻¹⁰.

No obstante, y aunque se ha publicado un buen número de estudios, todas las series son retrospectivas, de escaso número y con diferencias muy importantes, tanto en el tiempo como en el protocolo de seguimiento e incluso,

Tabla 1 Hepatitis B (HB) de novo en receptores según su estado serológico con relación al VHB sin profilaxis

| | HB de novo (%) | HB de novo (%) | HB de novo (%) | Tipo de riesgo |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Anti-HBs(-), anti-HBc(-) | 87/178 (48,7) | 86/132 (65,2) | 58 | Alto |
| Anti-HBs(+), anti-HBc(-) | 3/31 (9,4) | 9/45 (20) | 18 | Medio |
| Anti-HBs(-), anti-HBc(+) | 5/38 (13,1) | 8/41 (19,5) | 14 | Medio |
| Anti-HBs(+), anti-HBc(+) | 9/68 (1,4) | 2/47 (4,3) | 4 | Bajo |

a/b: número de casos con HB de novo/número de pacientes estudiados.

Tomada de referencias 7, 8 y 10.

como hemos comentado, en los criterios de diagnóstico. Todos estos factores hacen que la frecuencia de aparición de hepatitis B “de novo” sea muy variable entre las diferentes publicaciones. Por lo tanto, y aunque estos datos serían los más aproximados a la realidad, la evidencia científica de este riesgo adolece de estudios prospectivos amplios⁶⁻¹⁰.

Por otra parte, y como vemos contrariamente a lo que se podría esperar, la presencia aislada de anti-HBs(+) 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 anti-HBs, pero otra vez los datos son insuficientes. El título de anti-HBs 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 anti-HBs en el momento del trasplante es importante su evolución, pues la pérdida de los anti-HBs no es un hecho inusual tras el mismo¹¹. Tampoco la presencia de anti-HBs en el donante con anti-HBc afecta la frecuencia de transmisión, y no se ha encontrado diferencia significativa en el riesgo de donantes únicamente anti-HBc o también con anti-HBs².

Momento de aparición de la infección

Aunque los datos son escasos y el seguimiento de los pacientes muy variable, la aparición de hepatitis B de novo puede ser tan tardía como 6-7 años después del trasplante. Este dato también dificulta conocer bien la posibilidad de transmisión, pues la mayoría de los estudios tienen períodos de seguimiento más cortos^{6,7}.

Influencia en la supervivencia de recibir un injerto anti-HBc(+)

La supervivencia a 3 años de los pacientes que recibieron injertos anti-HBc(+) es muy buena (del 66 al 100%) en las diferentes series y mejor aún si tenían infección pasada por el VHB (89-100%). La influencia de recibir un injerto anti-HBc(+) sobre la supervivencia del receptor ha sido estudiada en varios estudios, con resultados diversos. Mientras en la serie publicada por Dickson et al (1997)⁴, sobre datos de pacientes del registro americano, se encontró que el 78% de los 23 receptores de injertos anti-HBc(+) desarrolló hepatitis y presentó una peor supervivencia a los 4 años comparado con los receptores de injertos anti-HBc(-), con una *odds ratio* (OR) de 2,4⁴, en el estudio español de Prieto et al, en el que el 50% desarrolló infección, la supervivencia fue semejante². Más recientemente se han publicado otros estudios que comparan la supervivencia de los pacientes y del injerto. Un amplio estudio de Yu et al (2009)¹² basado en los datos de la UNOS desde 1994 a 2006 que incluye 1.270 receptores de injertos anti-HBc(+) entre 35.620 receptores, todos ellos sin hepatitis B pretrasplante, no encontró diferencia entre la supervivencia del injerto o de los receptores, después de ajustar por otros predictores de supervivencia ya conocidos –edad del donante, raza, enfermedad subyacente– (OR: 1,09). En este estudio sí encontraron una tendencia a peor supervivencia de ambos, injerto y paciente, entre los receptores sin anti-HBs (OR: 1,18)¹². Un reciente estudio italiano multicéntrico, que

analiza 1.437 receptores de injerto de cadáver desde 2007 a 2009, de los cuales 153 injertos anti-HBc fueron trasplantados a pacientes anti-HBc(-), encuentra menor supervivencia en este grupo con relación a los receptores de injertos anti-HBc(-) (OR: 1,56), con un seguimiento medio de 1.040 días¹³. Por último, un estudio de Lai et al (2011)¹⁴, en que comparan 13 pacientes anti-HBc(+) y 120 anti-HBc(-), describe una supervivencia a 5 años del 46 frente al 72% entre los receptores de injertos anti-HBc(+) frente a negativos ($p < 0,006$). Después de ajustar por factores de riesgo (fundamentalmente MELD > 20) no hubo diferencia¹⁴.

Igualmente, los resultados publicados sobre la influencia de recibir un injerto anti-HBc(+) por receptores positivos al virus de la hepatitis C (VHC) muestran resultados contradictorios. Así, el estudio de Rayhill et al (2010)¹⁵, basado en datos de la UNOS de pacientes transplantados entre 2002 y 2007, en el que se analiza a 12.543 pacientes transplantados VHC(+), de los que 2.543 recibieron injertos anti-HBc(-) y 853 injertos anti-HBc(+), no encontró influencia en la supervivencia entre ambos grupos, indicando que la utilización de injertos anti-HBc(+) no parece tener un impacto negativo en la supervivencia del injerto de receptores VHC(+)¹⁵. Un reciente estudio italiano que analiza la supervivencia del injerto a 5 años en pacientes VHC(+) que reciben injertos anti-HBc(+) encuentra un claro efecto deletéreo en este grupo, comparado con receptores únicamente HBsAg(+), aunque no compara con pacientes VHC(+) con injertos anti-HBc(-), y la supervivencia en este estudio fue extremadamente mala entre los pacientes VHC (supervivencia a 5 años del 35% en pacientes únicamente VHC[+] y del 31% en pacientes coinfectados por VHB y VHC que recibieron injertos anti-HBc [+])¹⁶.

Utilización de gammaglobulina hiperinmune en donantes anti-HBc(+)

Por la alta frecuencia de donantes con anti-HBc(+), la necesidad de utilizar estos órganos y su capacidad de transmitir hepatitis B de novo al receptor, se recomienda realizar profilaxis en pacientes HBsAg(-) con estos injertos. La utilización de profilaxis disminuye claramente el riesgo de aparición de hepatitis B de novo.

Todas las revisiones realizadas⁶⁻¹⁰ y los estudios individuales publicados muestran que la utilización de cualquiera de las diferentes estrategias de profilaxis utilizadas (IgG-HB, lamivudina [LAM], vacunación o combinación de cualquiera de ellas) disminuye el riesgo de forma significativa, aboliéndolo prácticamente en receptores con marcadores de infección previa y disminuyéndolo más del 75% en el resto de las situaciones⁶⁻¹⁰.

Ahora bien, la práctica de dicha profilaxis no está estandarizada y los fármacos a utilizar o el tiempo de profilaxis no se conoce. Aunque teóricamente la profilaxis con LAM e IgG-HB de forma indefinida o por muchos años sería la más eficaz, tiene importantes desventajas, entre ellas el coste sanitario, además de las molestias para los pacientes.

Muchos centros utilizan o han utilizado IgG anti-HB en monoterapia o en combinación con análogos de nucleósidos o únicamente nucleótidos para prevenir la hepatitis B de novo. Además, y por el diferente riesgo, en muchos centros, la estrategia varía en relación con el estado inmunológico

Tabla 2 Relación de estudios que emplean IgG y esquema de su uso

| | |
|--------------|---|
| Dodson | HBIG 10.000 UI i.v. durante la fase anhepática y posteriormente 1 dosis diaria 7 días, seguido por HBIG 10.000 IU i.v. mensualmente 6 meses y posteriormente HBIG 1.000 UI i.m. cada 2 semanas 18 meses y LAM indefinidamente |
| Loss | HBIG 10.000 UI i.v. durante la fase anhepática y LAM 150 mg diaria de por vida ^a |
| Manzarbeitia | HBIG 10.000 UI i.v. mensualmente 6 meses o para mantener títulos de anti-HBs > 100 UI/l |
| Roque-Afonso | HBIG 5.000 UI i.v. diaria 7 días, seguidos por dosis en función de los valores para mantener valores de anti-HBs > 100 UI/l |
| Holt | HBIG 10.000 UI i.v. diaria 7 días y LAM 150 mg bid 2 años |
| Chang | HBIG 100 UI/kg i.v. intraoperatoriamente y luego diaria durante 3 días y posteriormente dosis para mantener títulos de anti-HBs > 20 UI/l más vacunación, basados en los títulos de anti-HBsr |
| Fábrega | HBIG 10.000 UI i.v. durante la fase anhepática y luego 7 días diariamente, más LAM ^b |
| Nery | HBIG 10.000 UI i.v. intraoperatoriamente y luego dosis diaria 7 días, posteriormente dosis semanal durante 1 mes seguido de dosis mensuales y/o LAM 150 mg/día indefinida ^c |
| Lee | HBIG (100 UI/kg para niños y 10.000 UI para adultos) i.v. diaria durante 7 días, seguidos por dosis repetidas para mantener valores de anti-HBs > 200 UI/l |
| Suehiro | HBIG 10.000 UI i.v. durante la fase anhepática, seguido por 2.000 UI diaria durante 7 días y posteriormente 2.000 UI i.v. cada 2 meses para mantener valores de anti-HBs > 100 junto con LAM 100 mg/día |
| Donataccio | HBIG 10.000 UI i.v. durante la fase anhepática y luego diaria durante 7-10 días para mantener valores de anti-HBs > 250 IU/l ^d |
| Umeda | El mismo grupo, HBIG 4.000 UI i.v. en fase anhepática y luego diariamente durante 3 días |
| | HBIG 200 UI/Kg i.v. durante la fase anhepática y luego diariamente 7 días seguido por dosis de 1.000 UI periódicas para mantener títulos de anti-HBs > 200 UI/l |
| Yen | HBIG 10.000 UI i.v. durante la fase anhepática y luego diaria durante 7 días más LAM 100 mg/día de por vida |
| Takemura | HBIG 10.000 UI durante la fase anhepática y luego una vez al mes para mantener valores de anti-HBs > 200 UI/l el primer año y luego valores > 100 UI/l |
| Park | HBIG 100 UI/kg i.v. durante la fase anhepática y luego diariamente 7 días, seguido por dosis periódicas i.v. para mantener valores de anti-HBs > 200 UI/l 1 año. Vacunación para mantener valores > 200 UI/l después |
| Pan | HBIG dosis variables perioperatoriamente a menos que el receptor sea ya anti-HBs(+) y LAM 100 mg/día de por vida |
| Roche | HBIG 5.000 UI i.v. perioperatoriamente, seguido por dosis periódicas para mantener títulos de anti-HBs > 100 UI/l |

anti-HBs: anticuerpo frente al antígeno de superficie de hepatitis B; bid: 2 veces al día; HBIG: gammaglobulina anti-HB rnational unit; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; LAM: lamivudina.

^aSe administró profilaxis basada en la presencia o ausencia de ADN VHB en el suero o hígado del donante.

^bLa profilaxis se discontinuó si el ADN era negativo en el suero e hígado del donante.

^cLa profilaxis se basó en la presencia o ausencia de factores de riesgo del donante y receptor para el desarrollo de hepatitis B.

^dLa prolongación de la profilaxis se basó en el resultado de la inmunohistoquímica de la biopsia del injerto del día 0 y 7.

Tomada de referencia 8.

en relación con el VHB en los donantes, ya que, como hemos comentado, el riesgo es muy diferente en función de las características del receptor. En la tabla 2 se muestran las diferentes pautas de uso de IgG-HB por los diferentes grupos que han publicado su utilización. Como vemos, las pautas son muy diferentes y en la mayoría se usa en combinación con LAM. Analizaremos por separado la terapia con IgG-HB sola, frente a la terapia de combinación con LAM y de esta última en monoterapia.

Profilaxis con IgG anti-HBs únicamente

La monoterapia con IgG-HB ha sido analizada en varias revisiones. La dosis y las pautas de IgG-HB variaron entre ellas. Las dosis más frecuentes fueron entre 5.000 y 10.000 UI in-

travenosas (i.v.) y en pautas algo diferentes, pero siempre comenzando en el intraoperatorio. En la revisión de Cholongitas et al (2010)⁷ se analizan 8 estudios con un seguimiento medio de 31 meses (3-86). La hepatitis B de novo ocurrió en 18 casos de 96 seguidos (18,7%), frente al 47,8% sin profilaxis. De esos 18 casos, 5 habían suspendido la IgG y otros 2 tenían valores < 50 UI/ml. En la tabla 3 se muestra la incidencia de hepatitis B según el estado serológico del receptor. En 11 casos que recibieron IgG-HB y en que se desconocía el estado del receptor no se desarrolló ningún caso. No se pudo analizar la influencia del estado de Anti-HBs en los injertos anti-HBc(+) sobre la infección. En esta revisión parece que fue muy eficaz en pacientes de riesgo intermedio o bajo y menos en pacientes naïve de alto riesgo.

En la revisión de Pan et al (2011)⁸, con el uso de profilaxis con monoterapia con IgG anti-HB, la hepatitis B de novo

Tabla 3 Incidencia de hepatitis B (HB) de novo según estado serológico del receptor

| Monoterapia IgG-HB DNH/total (%) | Terapia en combinación, LAM + IgG-HB | DNH/total (%) |
|-------------------------------------|---|------------------|
| Anti-HBs(-), anti-HBc(-) | 17/63 (27) | 0/35 |
| Anti-HBs(+), anti-HBc(-) | 0/5 | 0/12 |
| Anti-HBs(-), anti-HBc(+) | 1/17 (5,8) | 0/29 |
| Anti-HBs(+), anti-HBc(+) | 1/17 (5,8) | 0/29 |
| Anti-HBs(?), anti-HBc(?) | 0/11 | 3/28 (10,7) |

anti-HBc: anticuerpo frente al antígeno *core* de hepatitis B; anti-HBs: anticuerpo frente al antígeno de superficie de hepatitis B.

Tomada de referencia 7.

disminuyó significativamente, reduciendo la incidencia del 62,2 al 28% en receptores *naïve* o población de “riesgo alto”. 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 *naïve* (tabla 3). La revisión de Saab et al (2010)⁹ encuentra resultados superponibles.

Terapia combinada con IgG-HB y análogos de nucleósidos-lamivudina

Comparando la incidencia de hepatitis B de novo entre el grupo de estudios en que únicamente usan IgG-HB y los que usan terapia combinada con LAM y en función del estado serológico del receptor, la monoterapia no parece ser tan eficaz como la terapia de combinación en pacientes *naïve* de “riesgo alto”, ya que no hubo ningún caso de hepatitis entre 43 receptores *naïve* tratados con terapia de combinación, frente a 17 de 63 (27%) y 23 de 82 (28%) entre los que recibieron monoterapia con IgG-HB analizados en la revisión^{7,8}. Esto sugiere que la monoterapia IgG puede no ser adecuada para prevenir la hepatitis B de novo en este grupo, pero el número de pacientes es tan pequeño que no permite extraer conclusiones firmes. La posibilidad de títulos de anti-HBs bajos o el desarrollo de mutantes escapes al antígeno de superficie puede explicar la ineficacia de la monoterapia IgG¹⁷.

La monoterapia IgG-HB efectivamente previene la ocurrencia de hepatitis B de novo en pacientes de “riesgo intermedio”. Su uso previno la hepatitis B de novo en 22 y 12 receptores que eran positivos para anti-HBs o anti-HBc únicamente⁷. El único caso de receptor anti-HBs(+) que desarrolló hepatitis B de novo desarrolló una mutación frente al determinante “a” del antígeno de superficie. La terapia combinada no fue más eficaz en este grupo. Entre 26 receptores que eran anti-HBs o anti-HBc positivos, 2 desarrollaron hepatitis a pesar de continuar con IgG-HB. Uno de ellos abandonó la toma de LAM previamente y el otro desarrolló una resistencia a LAM después de 3 años de tratamiento⁷. Igualmente, en la revisión de Pan et al (2011), solo un receptor que había abandonado la LAM desarrolló hepatitis entre estos grupos⁸.

Entre los receptores con positividad para ambos anticuerpos y pacientes con “bajo riesgo”, la IgG-anti-HB parece ser tan eficaz como la terapia de combinación. De entre 29 pacientes, 2 desarrollaron hepatitis y 1 se debió al abandono de la IgG^{7,8}.

En resumen, la monoterapia IgG parece ser equivalente a la combinación, especialmente en pacientes con riesgo bajo o con riesgo intermedio. Por otro lado, en pacientes *naïve* con riesgo alto, la monoterapia puede ser inadecuada y más eficaz la doble terapia, aunque el número de pacientes analizado en cada estudio es tan escaso que no permite extraer conclusiones sólidas.

En caso de utilizar IgG-HB, no está establecido cuál debe ser el título protector de anti-HBs en suero, pero en casos de mutaciones al antígeno “a” de superficie pueden desarrollar hepatitis aunque haya títulos altos de anti-HBs. La aparición de mutaciones en el antígeno común “a” de la región determinante del gen de superficie ha sido publicada en varios estudios. En un reciente estudio, de 75 pacientes que recibieron injertos parciales de donantes vivos anti-HBc(+) y recibieron IgG-HB, el 12% (7 de 75) desarrolló esta mutación en un período de seguimiento de 5 años¹⁸.

Para reducir costes y molestias al paciente se ha estudiado la ruta intramuscular (i.m.) y subcutánea (s.c.). Dos estudios que utilizaron la vía s.c. con IgG sola o en combinación con LAM impidieron la infección en pacientes trasplantados por enfermedad relacionada con el VHB^{19,20}. La vía s.c. es capaz de mantener valores de anti-HBs de 100 UI/l¹⁹. Ambos estudios apoyan que la vía s.c. puede ser una alternativa a la vía i.v., también en la prevención de infección de hepatitis B de novo.

Múltiples estudios han utilizado la vía i.m. en pacientes trasplantados por enfermedad relacionada con el VHB para evitar la recurrencia²¹⁻³¹, prácticamente todos en combinación con LAM. Todos demuestran una eficacia parecida a la utilización de gammaglobulina i.v. y un coste muy inferior (tabla 4).

Profilaxis con monoterapia con lamivudina u otros análogos

Varias revisiones recientes han analizado la incidencia de hepatitis B de novo en receptores HBsAg(-) que reciben un injerto anti-HBc(+) y profilaxis únicamente con LAM⁶⁻¹⁰. Posteriore a ellas se han publicado 3 estudios de profilaxis con LAM u otros análogos. Otra vez, los estudios revisados son diferentes entre sí, variando entre ellos desde el tiempo de seguimiento, la dosis de LAM o el intervalo entre los controles postrasplante. Lógicamente, en todas las revisiones se analizan prácticamente los mismos estudios, salvo en la más reciente de Pan et al (2011)¹¹, que añade los datos de su centro. Los resultados de todas ellas son muy parecidos^{8,32-36}. El tiempo medio de seguimiento fue aproximadamente de 25 meses (1-69 meses).

En la tabla 5 se muestran los datos de las 2 revisiones más explícitas en los resultados⁶⁻¹⁰. Independientemente del estado serológico de los receptores, solo el 2,6-2,7% de ellos desarrolló hepatitis B de novo, 2 pacientes, y en ambos debido a no cumplimiento del tratamiento^{8,32-36} y en el único

Tabla 4 Hepatitis B (HB) de novo en pacientes con diferente estado serológico, que reciben profilaxis con monoterapia con IgG-HB o en combinación con lamivudina (LAM)

| IgG-HB monoterapia DNH/total (%) | Terapia de combinación: LAM + IgG-HB | DNH/total (%) |
|-------------------------------------|--|-------------------------|
| Anti-HBs(-), anti-HBc(-) | 23/82 (28) ^{a,b} | 0/43 (0) |
| Anti-HBs(+), anti-HBc(-) | 1/23 (4,3) ^c | 2/7 (28,6) ^e |
| Anti-HBs(-), anti-HBc(+) | 0/12 (0) | 0/19 (0) |
| Anti-HBs(+), anti-HBc(+) | 2/22 (9,1) ^d | 0/7 (0) |

anti-HBc: anticuerpo frente al antígeno core de hepatitis B; anti-HBs: anticuerpo frente al antígeno de superficie de hepatitis B; DNH hepatitis B de novo.

^aUn paciente hizo mal el tratamiento.

^bCinco de 6 pacientes desarrollaron mutantes de escape al antígeno de superficie.

^cEste paciente desarrolló una mutación al antígeno de superficie.

^dUn paciente abandonó la profilaxis.

^eUn paciente desarrolló una mutación resistente a lamivudina y el otro abandonó la profilaxis 2 meses antes de desarrollar hepatitis B.

Tomada de referencia 8.

caso de ellos entre receptores *naïve*, la infección ocurrió después de suspender la LAM⁷. Esos datos apoyan que la IgG-HB puede no ser necesaria como parte del tratamiento profiláctico de la hepatitis B de novo.

En una revisión reciente de Saab et al (2010)⁹, que comparó la eficacia de la profilaxis con LAM frente a la profilaxis con IgG-HB y LAM, se encontró una incidencia de hepatitis B de novo del 2,7% en pacientes que únicamente recibían LAM, frente a 3,6% en pacientes que recibían terapia de combinación.

Otros estudios posteriores con experiencias de un único centro en que utilizan profilaxis con LAM u otro análogo, encuentran resultados semejantes. El estudio de Yaprak et al (2010)³⁷ solo encuentra 1 caso de hepatitis B de novo entre 18 receptores de donantes vivos anti-HBc(+), con un seguimiento de 18,7 meses (6-48), y ese paciente había suspendido la LAM previamente (era *naïve* pretrasplante). De los 18 pacientes, 9 presentaban infección pasada, 6 eran *naïve*, 2 tenían anti-HBc y 1 anti-HBs pretrasplante.

En el estudio de Chang et al (2013)³⁸, en una serie de 119 pacientes HBsAg(-) que recibieron un injerto anti-HBc(+), 62 recibieron profilaxis únicamente con LAM, 33 con adefovir, 3 con tenofovir y 1 con entecavir. Entre los 62 que recibieron LAM como profilaxis, 5 desarrollaron hepatitis B de novo, 3 de ellos eran *naïve* antes del TH. Entre los 33 que recibieron adefovir, 5 desarrollaron hepatitis de novo (15%). Por el contrario, ninguno de los 3 que recibieron tenofovir ni el paciente que recibió entecavir desarrollaron hepatitis B de novo. En 2012 Chang et al³⁹, en un estudio prospectivo en 16 pacientes sobre la eficacia de la profilaxis con adefovir 10 mg/día desde el inmediato postrasplante y en un seguimiento medio de 1,8 años (1-2,6 años), solo encuentran 1 caso de hepatitis B de novo en un paciente *naïve* pretras-

Tabla 5 Hepatitis B (HB) de novo en receptores con diferentes estados serológicos y tratados con lamivudina únicamente

| | HB de novo (%) (Cholongitas et al, 2010) ⁷ | HB de novo (%) (Pan et al, 2011) ⁴⁵ |
|--------------------------|---|--|
| Anti-HBs(-), anti-HBc(-) | 1/33 (3,4) | 1/16 (6,3) ^a |
| Anti-HBs(+), anti-HBc(-) | 0/17-vacunados | 0/29 (0) ^b |
| Anti-HBs(-), anti-HBc(+) | 0/10 (4) | 1/17 (5,9) ^c |
| Anti-HBs(+), anti-HBc(+) | 1/25 | 0/12 (0) |
| Incidencia acumulada | 2/75 (2,6) | 2/74 (2,7) |

anti-HBc: anticuerpo frente al antígeno core de hepatitis B; anti-HBs: anticuerpo frente al antígeno de superficie de hepatitis B.

^aEl paciente con hepatitis B abandonó la profilaxis con lamivudina previamente.

^bUn paciente seroconvirtió a anti-HBc, pero no desarrolló hepatitis y el ADN VHB fue negativo.

^cEl paciente que desarrolló hepatitis no tomó bien la profilaxis de lamivudina.

plante de los 7 *naïve* del grupo. La hepatitis apareció a los 52 meses de seguimiento. Del resto de los pacientes, 5 de 10 (50%) que fueron anti-HBs(-) antes del trasplante desarrollaron anticuerpos después (3 de ellos habían sido vacunados, o antes o después del trasplante). Igualmente, entre los 8 pacientes anti-HBc(-) pretrasplante, 4 (50%) presentaron anti-HBc 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 futuro³⁹. Por último, en un estudio de Chotiyaputta et al (2010)⁴⁰, se estudian 20 pacientes en los que 18 recibieron análogos de nucleósidos, 10 LAM y 8 entecavir. Ninguno de los 18 desarrolló hepatitis de novo en un seguimiento de 32 meses (1-75). El seguimiento en uno de los casos de entecavir fue superior a 3 años.

Por lo tanto, la LAM en pacientes HBsAg(-) que reciben injertos anti-HBc(+) tiene la misma eficacia que la combinación con IgG-HB y es mucho más barata y más cómoda para los pacientes. La LAM parece un fármaco con suficiente eficacia en la profilaxis, aunque se han descrito resistencias a la LAM incluso después de 3 años de su uso en monoterapia⁴¹⁻⁴³. Esto sugiere que hay un cierto riesgo inevitable de infección asociado al uso de LAM en monoterapia. Sin embargo, en 2 estudios de largo período de seguimiento en que únicamente se utilizó LAM, la mayoría de las infecciones ocurrieron el primer año, siendo prácticamente nulas después, pese a un seguimiento de 3-4 años^{42,43}. En ambos estudios, el AN basal en suero del donante fue el principal determinante de fallo de la LAM^{42,43}. En una cohorte de casos del Reino Unido con períodos de seguimiento superiores a 10 años, no se han encontrado recaídas posteriores a los 3 primeros años⁴⁴.

Para evitar el problema de resistencias a la LAM se pueden utilizar análogos con mayor barrera genética a la resistencia, como el tenofovir o entecavir, que han demostrado total eficacia en los escasos estudios realizados.

Conclusión y recomendaciones

Evidencias

La incidencia de hepatitis B de novo en receptores HBsAg(-) de donantes anti-HBc(+) es alta sin profilaxis y está en relación con el estado serológico del receptor frente al VHB.

Los receptores con anti-HBc y anti-HBs positivos tienen un bajo riesgo con y sin profilaxis, por lo que este grupo de pacientes no precisaría profilaxis, sino controles periódicos posttrasplante y tratamiento inmediato con análogos de alta barrera genética en caso de aparición de hepatitis B.

En el resto de los grupos de receptores (*naïve*, anti-HBc o anti-HBs aislados), la profilaxis con IgG-HB, LAM o terapia combinada disminuye la incidencia y deben recibir profilaxis inmediata desde el postrasplante.

La monoterapia con LAM parece tan eficaz como la terapia combinada y más que la IgG-HB sola.

Los receptores *naïve* o con anti-HBs o anti-HBc únicamente precisan profilaxis, que en el momento actual, y en función del riesgo, beneficio y coste, debería ser con LAM 150 mg/día, indefinidamente o por largos períodos, > 5 años. Se debería controlar el HBsAg periódicamente, y siempre el ADN del VHB en caso de disfunción del injerto.

Si se determina el ADN del VHB en el donante y es positivo en suero o en biopsia, en mi opinión, la profilaxis sería desde el inicio con un análogo de alta barrera a resistencia.

Los injertos de donantes anti-HBc(+) no se considerarán injertos de riesgo y se utilizarán en función de la gravedad del donante, sin estar determinado por el perfil serológico del receptor.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Suárez A, Viejo G, Navascués CA, García R, Díaz G, Saro C, et al. The prevalence of hepatitis A, B and C viral markers in the population of Gijon between 26 and 65 Years Old. *Gastroenterol Hepatol.* 1997;20:347-52.
2. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdoba J, Rayón JM, Pastor M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl.* 2001;7:51-8.
3. Chazouillères O, Mamish D, Kim M, Carey K, Ferrell L, Roberts JP, et al. "Occult" hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients. *Lancet.* 1994;343:142-6.
4. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The national institute of diabetes and digestive and kidney diseases liver transplantation database. *Gastroenterology.* 1997;113:1668-74.
5. Manzurbeitia C, Reich D, Ortiz J, Rothstein KD, Araya VR, Muñoz SJ. Safe use of liver donors with positive hepatitis B core antibody. *Liver Transpl.* 2002;8:556-61.
6. Avelino-Silva VI, D'Albuquerque LAC, Bonazzi PR, Song ATW, Miraglia JL, De Brito Neves A, et al. Liver transplant from Anti-HBc-positive, HBsAg-negative donor into HBsAg-negative recipient: is it safe? A systematic review of the literature. *Clin Transplant.* 2010;24:735-46.
7. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. *J Hepatol.* 2010;52:272-9.
8. 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;5:635-43.
9. Saab S, Waterman B, Chi AC, Tong MJ. Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core antibody-positive donors: a systematic review. *Liver Transpl.* 2010;16:300-7.
10. Skagen CL, Jou JH, Said A. Risk of de novo hepatitis in liver recipients from hepatitis-B core antibody-positive grafts - a systematic analysis. *Clin Transplant.* 2011;25:E243-9.
11. Dumortier J, Chevallier P, Scoazec JY, Boillot O. HBV reactivation in the recipient of a liver graft from an anti-HBc positive donor despite post-vaccination antibodies to hepatitis B surface antigen. *J Hepatology.* 2002;37:876-7.
12. Yu L, Koepsell T, Manhart L, Ioannou G. Survival after orthotopic liver transplantation: the impact of antibody against hepatitis B core antigen in the donor. *Liver Transpl.* 2009;15:1343-50.
13. Angelico M, Nardi A, Marianelli T, Caccamo L, Romagnoli R, Tisone G, et al. For the Liver Match Investigators Hepatitis B-core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: Evidence from the Liver Match cohort study. *J Hepatol.* 2013;58:715-23.
14. Lai Q, Molinaro A, Spoletoni G, Mennini G, Grieco M, Merli M, et al. Impact of Anti-Hepatitis B core Positive donors in liver transplantation: a survival analysis. *Transpl Proc.* 2011;42:274-6.
15. Rayhill S, Schwartz J, Ham J, Carithers R, Lei Y, Bhattacharya R, et al. The use of hepatitis B core antibody-positive donor livers does not appear to have a deleterious effect on graft survival in liver transplantation for hepatitis C. *Transpl Proc.* 2010;42:4141-4.
16. Tandoi F, Romagnoli R, Martini S, Mazza E, Nada E, Cocchis D, et al. Outcomes of liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in viral cirrhosis patients: the prevailing negative effect of recipient hepatitis C virus infection. *Transplant Proc.* 2012;44:1963-5.
17. 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;20:411-4.
18. Ueda Y, Marusawa H, Egawa H, Okamoto S, Ogura Y, Oike F, et al. De novo activation of HBV with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver transplantation. *Antivir Ther.* 2011;16:479-87.
19. Powell JJ, Apiratpracha W, Partovi N, Erb SR, Scudamore CH, Steinbrecher UP, et al. Subcutaneous administration of hepatitis B immune globulin in combination with lamivudine following orthotopic liver transplantation: effective prophylaxis against recurrence. *Clin Transplant.* 2006;20:524-5.
20. Singham J, Greanya ED, Lau K, Erb SR, Partovi N, Yoshida EM. Efficacy of maintenance subcutaneous hepatitis B immune globulin (HBIG) post-transplant for prophylaxis against hepatitis B recurrence. *Ann Hepatol.* 2010;9:166-71.
21. Alonso I, Herreros de Tejada A, Moreno JM, Rubio E, Lucena JL, De la Revilla J, et al. Effectiveness of low-dose intramuscular anti-VHB immune globulin in the prophylaxis of viral B hepatitis reinfection after liver transplantation: preliminary report. *Transplant Proc.* 2003;35:1850-1.
22. Anderson RD, Chinnakotla S, Guo L, Perrillo RP, Klintmalm GB, Davis GL. Intramuscular hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and

- nucleosides for prevention of recurrent hepatitis B following-liver transplantation: comparison with other HBIG regimens. *Clin Transplant.* 2007;21:510-7.
23. Degertekin B, Han SH, Keeffe EB, Schiff ER, Luketic VA, Brown RS Jr, et al; NIH HBV-OLT Study Group. Impact of virologic breakthrough and HBIG regimen on hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:1823-33.
 24. Ferretti G, Merli M, Ginanni Corradini S, Callejon V, Tanzilli P, Masini A, et al. Low-dose intramuscular hepatitis B immune globulin and lamivudine for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004; 36:535-8.
 25. Filippone F, Franchello A, Carrai P, Romagnoli R, De Simone P, Woodward MK, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intramuscular hepatitis B immune globulin, Igantibe, for the prophylaxis of viral B hepatitis after liver transplantation. *Dig Liver Dis.* 2009;42:509-14.
 26. 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;132:931-7.
 27. Han SH, Martin P, Edelstein M, Hu R, Kunder G, Holt C, et al. Conversion from intravenous to intramuscular hepatitis B immune globulin in combination with lamivudine is safe and cost-effective in patients receiving long-term prophylaxis to prevent hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:182-7.
 28. Jiang L, Yan L, Li B, Wen T, Zhao J, Jiang L, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence posttransplantation using immunoglobulin. *Am J Transplant.* 2010;10:1861-9.
 29. Yan ML, Yan LN, Li B, Zeng Y, Wen TF, Wang WT, et al. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine in prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5:360-3.
 30. Yao FY, Osorio RW, Roberts JP, Poordad FF, Briceno MN, García-Kennedy R, et al. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1999; 5:491-6.
 31. Yoshida EM, Erb SR, Partovi N, Scudamore CH, Chung SW, Frighetto L, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:520-5.
 32. Celebi Kobak A, Karasu Z, Kilic M, Ozacar T, Tekin F, Gunsar F, et al. Living donor liver transplantation from hepatitis B core antibody positive donors. *Transplant Proc.* 2007;39:1488-90.
 33. 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;16:405-9.
 34. 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;75:1179-86.
 35. Prakoso E, Strasser SI, Koorey DJ, Verran D, McCaughey GW. Long-term lamivudine monotherapy prevents development of hepatitis B virus infection in hepatitis B surface-antigen negative liver transplant recipients from hepatitis B core-antibody-positive donors. *Clin Transpl.* 2006;20:369-73.
 36. Yu AS, Vierling JM, Colquhoun SD, Arnaout WS, Chan CK, Khanafshar E, et al. Transmission of hepatitis B infection from hepatitis B core antibody-positive liver allografts is prevented by lamivudine therapy. *Liver Transpl.* 2001;7:513-7.
 37. 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;57:1268-71.
 38. Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM, Stiles JB, Rosenthal-Cogan L, Brubaker WD, et al. 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;95:960-5.
 39. Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM, Heese S, Stiles JB, Abdelmessih R, et al. Prevention of de novo hepatitis B with adefovir dipivoxil in recipients of liver grafts from hepatitis B core antibody-positive donors. *Liver Transpl.* 2012;18:834-8.
 40. Chotiyaputta W, Pelletier SJ, Fontana RJ, Lok AS. Long term efficacy of nucleoside monotherapy in preventing HBV infection in HBsAg-negative recipients of anti-HBc positive donor livers. *Hepatol Int.* 2010;4:707-15.
 41. Jain A, Orloff M, Abt P, Kashyap R, Mohanka R, Lansing K, et al. Use of hepatitis B core antibody-positive liver allograft in hepatitis C virus positive and negative recipients with use of short course of hepatitis B immunoglobulin and lamivudine. *Transpl Proc.* 2005;37:3187-9.
 42. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al; Lamivudine North American Transplant Group. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;33:424-32.
 43. Yen RD, Bonatti H, Méndez 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 Transpl.* 2006;6:1077-83.
 44. Mutimer D. Prevention of de novo hepatitis B virus infections: more seems no better. *Liver Transpl.* 2010;16:256-8.
 45. Pan JJ, Oh SH, Soldevila-Pico C, Nelson DR, Liu C. Low prevalence of HBV DNA in the liver allograft from anti-HBcpositive donors: a single-center experience. *Clin Transplant.* 2011;164-70.