

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



TRASPLANTE HEPÁTICO

Estrategias para evitar la hepatitis B de novo postrasplante hepático (II)

Javier Fernández Castroagudín

Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Trasplantes Abdominales, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

PALABRAS CLAVE

Virus de la hepatitis B;
Trasplante hepático;
Donante anti-core
positivo;
Vacunación

Resumen

Aunque la inmunización activa frente al virus de la hepatitis B (VHB) mediante la vacunación constituye una estrategia fundamental en la prevención de la infección por este virus, no resulta eficaz, de forma aislada, para la prevención de la infección por VHB de novo en receptores de un injerto hepático proveniente de un donante con positividad para el anticuerpo contra el antígeno del core (anti-HBc). En esta situación, el riesgo de desarrollar hepatitis B de novo depende del estatus serológico del receptor, y se ha comprobado que en vacunados, y en ausencia de profilaxis con análogos de nucleótidos y/o gammaglobulina hiperinmune, la prevalencia y la incidencia acumuladas de la infección por VHB postrasplante los sitúan en una posición de riesgo intermedio. La ausencia de un punto de corte de títulos de anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBs) considerado protector, la disminución paulatina de estos títulos tras la vacunación, la presencia de falsos positivos para anti-HBs en sujetos sometidos a infusión de hemoderivados y mutaciones de escape del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) podrían explicar esta ausencia de eficacia. Por este motivo, se recomienda la aplicación universal de los protocolos de vacunación y seguimiento del nivel de protección en los pacientes cirróticos, añadiendo profilaxis con análogos en caso de recibir un injerto proveniente de un donante anti-HBc positivo, y pudiendo considerarse únicamente vigilancia clínica y serológica en aquellos sujetos con niveles de anti-HBs superiores a 200 mUI/ml tras la vacunación.

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

Correo electrónico: javier.fernandez.castroagudin@sergas.es

KEYWORDS

Hepatitis B virus;
Liver transplantation;
Anti-core-positive
donor;
Vaccination

Strategies for preventing de novo hepatitis B infection after liver transplantation (II)**Abstract**

Although active immunization against the hepatitis B virus (HBV) through vaccination constitutes a fundamental strategy in the prevention of infection by this virus, it is not effective in isolation for preventing de novo HBV infections in recipients of liver grafts from core antigen antibody (anti-HBc) positive donors. In this situation, the risk of developing de novo hepatitis B depends on the recipient's serological status. It has been shown that, for vaccinated patients and in the absence of prophylaxis with nucleoside/nucleotide analogues and/or hyperimmune gamma globulin, the prevalence and cumulative incidence of HBV infection after transplantation is an intermediate risk. The absence of a surface antigen antibody (anti-HBs) titer cutoff considered protective, the gradual reduction of these titers after vaccination, the presence of false positives for anti-HBs in patients undergoing infusion of blood products and escape mutations of the hepatitis B surface antigen (HBsAg) could explain this lack of efficacy. For this reason, it is recommended that vaccination protocols be implemented universally, along with the follow-up of the level of protection in patients with cirrhosis, adding prophylaxis with analogues when receiving a graft from an anti-HBc-positive donor. Clinical and serological surveillance alone can be considered for patients with anti-HBs levels greater than 200 mIU/mL after vaccination.

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

Eficacia de la vacunación en la prevención de la hepatitis B de novo postrasplante hepático

La inmunización activa frente al virus de la hepatitis B (VHB) mediante la vacunación constituye una estrategia de profilaxis primaria de primer orden, reconocida y ampliamente consolidada e implantada en la prevención de la infección por este virus. El objetivo de este documento es establecer si esta estrategia es, asimismo, eficaz en la prevención de la infección de novo por el VHB en receptores con antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) negativos de un injerto hepático proveniente de un donante con positividad para el anticuerpo frente al antígeno del core (anti-HBc). Sin embargo, esta labor se ve dificultada por la escasez de evidencia científica robusta en este sentido, con estudios escasos, series cortas y una llamativa heterogeneidad en cuanto a planteamientos metodológicos, criterios diagnósticos, perfiles serológicos y protocolos de profilaxis postrasplante.

Es un hecho reconocido que el estatus serológico del receptor influye en el riesgo de desarrollar una hepatitis B de novo postrasplante, de tal forma que el riesgo de transmisión es elevado (48,7-62,5%) en los receptores sin marcadores de infección previa por el VHB (anti-HBc y anti-HBs negativos)¹⁻³, el cual se reduce al 13,1-14% cuando el receptor presenta positividad aislada para el anti-HBc¹⁻⁴. Cuando el receptor presenta positividad para anti-HBc y anti-HBs, el riesgo de transmisión del VHB es bajo, del 1,4-4,3%. En este grupo, la incidencia es similar se apliquen o no estrategias de profilaxis mediante la administración de análogos de nucleótidos y/o gammaglobulina hiperinmune (GGHI)¹⁻³. Finalmente cabría pensar que los receptores vacunados frente al VHB y que desarrollan anti-HBs presentarían un riesgo muy bajo para el desarrollo de hepatitis B de novo postrasplante. En un estudio realizado en 23 receptores de un injerto hepático proveniente de un donante anti-core positivo, de los cuales 14 es-

taban previamente vacunados, solo se detectó infección por VHB de novo postrasplante en un paciente (7,1%)⁵. Sin embargo, posteriores estudios describen tasas del 9,3%¹ e incluso tan altas como del 13,1-20%^{2,3} (fig. 1).

En una revisión sistemática de la bibliografía recientemente publicada, la incidencia acumulada de hepatitis B de

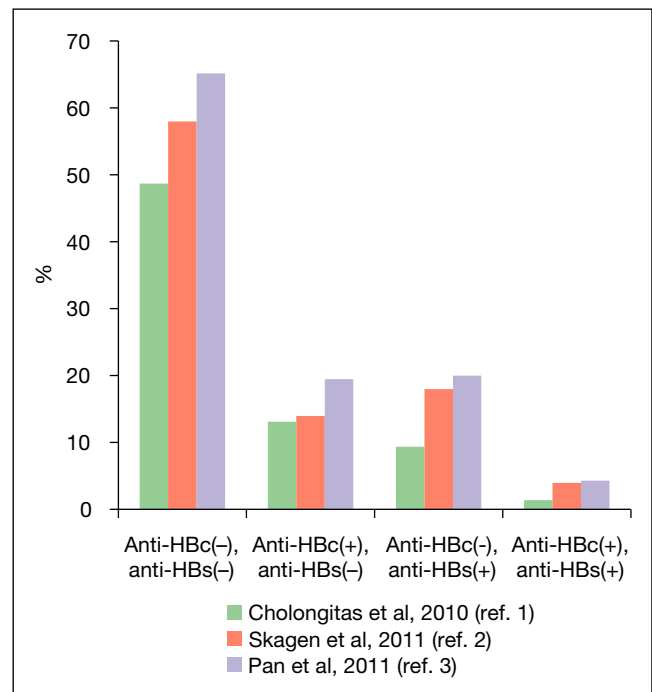


Figura 1 Prevalencia de hepatitis B de novo postrasplante hepático en receptores de un injerto proveniente de un donante anti-HBc (anticuerpo frente al antígeno del core) positivo en función del estado serológico del receptor. Según datos de referencias 1, 2 y 3.

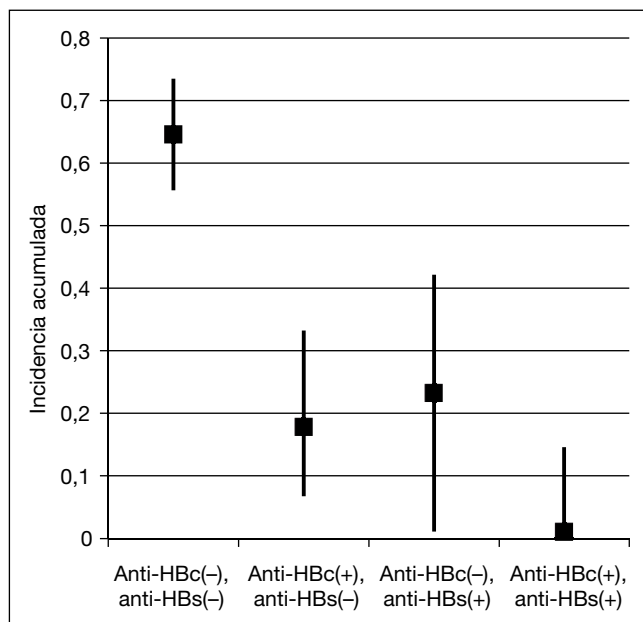


Figura 2 Incidencia acumulada de la infección de novo por el virus de la hepatitis B (VHB) en receptores de un donante anti-HBc (anticuerpo frente al antígeno del *core*) positivo en función del estado serológico del receptor en ausencia de profilaxis. Los rangos expresan como intervalo de confianza del 95%. Adaptada de referencia 4.

novo tras el trasplante de un injerto anti-*core* positivo en receptores previamente vacunados, y en ausencia de profilaxis con análogos y/o gammaglobulina, fue de 0,23. Comparándola con la incidencia observada en el grupo de receptores *naïve* (0,65) y en aquellos con infección previa por VHB (0,05), la situaría en una situación de riesgo intermedio y, por lo tanto, subsidiaria de profilaxis activa con análogos y/o gammaglobulina⁴ (fig. 2).

El origen del riesgo inesperadamente elevado en receptores vacunados frente al VHB y la variabilidad de las cifras de prevalencia publicadas pueden deberse a varias razones. En primer lugar es altamente probable que el riesgo dependa del valor de anticuerpos frente al antígeno *s* presentes en el receptor en el momento del trasplante y en el período ulterior. La ausencia de datos impide establecer un umbral definido y, no obstante, se sugiere que cifras > 200 mUI/ml podrían conferir protección frente a la aparición de la infección de novo por el VHB. No obstante, estos valores pueden reducirse progresivamente desde el momento de la vacunación y continuar este descenso a lo largo de la evolución postrasplante, incrementándose, por tanto, el riesgo al descender por debajo del umbral protector⁶. No debe olvidarse tampoco que la transfusión de hemoderivados en el período pretrasplante, como el plasma fresco congelado, las inmunoglobulinas o los concentrados de hematies y plaquetas, hecho no infrecuente en el sujeto cirrótico, puede originar la transmisión de anticuerpos frente al antígeno *s* del VHB, que son temporales y probablemente no protectores, pero al ser detectados pueden hacer suponer un estado serológico de protección que no es real⁷. Finalmente se han descrito mutaciones de escape del antígeno de superficie del VHB que podrían conferir resistencia a los anticuerpos

anti-HBs originados por la vacunación, aun con títulos elevados y considerados protectores^{5,7-10}. Un problema añadido lo supone la menor tasa de eficacia de la vacuna, tanto en el sujeto cirrótico como en el trasplantado hepático, con tasas publicadas del 16-20% y que no superan el 70% con doble dosis y protocolos de revacunación^{11,12}.

En conclusión, la vacunación frente al VHB constituye una medida simple, segura y barata para impedir el desarrollo de la hepatitis B de novo postrasplante hepático. Se debe insistir en la aplicación universal de los protocolos de vacunación, revacunación y seguimiento del nivel de protección mediante cuantificación de anti-HBs en esta población, pero conscientes de que puede no ser suficiente para garantizar el éxito en la prevención en un grupo determinado de receptores, por lo que deben considerarse protocolos de profilaxis adicionales mediante la administración de análogos en el período postrasplante. Aunque sería necesario realizar estudios específicos, los receptores de un injerto anti-*core* positivo vacunados frente al VHB que desarrollen valores de anti-HBs persistentemente > 200 mUI/ml podrían ser subsidiarios únicamente de vigilancia clínica y serológica.

Pautas de inmunosupresión para receptores de un injerto hepático de donante anti-HBc positivo

A diferencia de la recidiva de la infección por el virus de la hepatitis C postrasplante hepático, en la que se han ensayado y aplicado modificaciones en los protocolos de inmunosupresión, tanto en la fase de inducción como de mantenimiento, para reducir la progresión y el impacto de esta sobre el injerto, no se dispone de protocolos similares para la prevención de la hepatitis B de novo postrasplante hepático. El motivo de ello es evidente, pues al disponer de eficaces pautas de profilaxis postrasplante basadas en la administración de antivirales, acompañados o no de GGHI, el papel de las eventuales modificaciones de la inmunosupresión sobre la prevención o minimización del impacto de la infección por el VHB es marginal. Un aspecto interesante es, no obstante, la potencial interacción entre los antivirales y los agentes inmunosupresores utilizados. En este sentido, no son esperables interacciones significativas ante la administración conjunta de fármacos inhibidores de la calcineurina y lamivudina o entecavir. En cuanto a tenofovir, se han emitido recomendaciones en cuanto a monitorización de la función renal cuando se administra conjuntamente con tacrolimus o micofenolato mofetilo (se desconoce su potencial interacción con ciclosporina). Finalmente, no hay información definitiva sobre potenciales interacciones entre fármacos antivirales y agentes inhibidores mTOR¹³.

Recomendaciones

- Se debe insistir en aplicar protocolos adecuados de vacunación frente al VHB en todos los sujetos *naïve* con enfermedad hepática crónica en fase terminal y, especialmente, en aquellos que se están evaluando o en lista de espera para trasplante hepático. En su defecto es recomendable proceder a la vacunación en el período postrasplante.

- Se debe realizar un seguimiento activo del nivel de inmunización frente al VHB, para identificar situaciones de riesgo y proceder, en caso necesario, a protocolos de revacunación.
- A pesar de la vacunación previa y de la presencia de anti-HBs en el receptor, deben considerarse protocolos de profilaxis mediante la administración de análogos y/o GGHl en el período postrasplante cuando el donante presenta positividad para anti-HBc.
- Aunque no hay una evidencia directa en este sentido, los receptores de un injerto proveniente de un donante anti-HBc positivo que presenten títulos persistentemente elevados de anti-HBs, > 200 UI/ml, podrían considerarse subsidiarios únicamente de seguimiento clínicoanalítico y serológico periódico.
- No hay evidencia ni directrices acerca de la aplicación de protocolos de inmunosupresión diferenciados, con el fin de prevenir o reducir el impacto de la hepatitis B de novo postrasplante hepático en receptores de injertos anti-core positivos.
- La administración simultánea de agentes inmunosupresores (inhibidores de la calcineurina y micofenolato mofetilo) y fármacos antivirales parece segura y se recomienda especial atención a la monitorización de la función renal cuando el análogo empleado es tenofovir. Se carece de información de las potenciales interacciones con los inhibidores mTOR.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. *J Hepatol.* 2010;52:272-9.
2. 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.
3. 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.
4. Avelino-Silva VI, D'Albuquerque LAC, Bonazzi PR, Song AT, 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.
5. Barcena R, Moraleda G, Moreno J, Martín MD, De Vicente E, Nuño J, et al. Prevention of de novo HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2070-4.
6. 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 Hepatol.* 2002;37:876-8.
7. Blaich A, Manz M, Dumoulin A, Schüttler CG, Hirsch HH, Gerlich WH, et al. Reactivation of hepatitis B virus with mutated hepatitis B surface antigen in a liver transplant recipient receiving a graft from an antibody to hepatitis B surface antigen- and antibody to hepatitis B core antigen-positive donor. *Transfusion* 2012;92:1999-2006.
8. Ghany MG, Ayola B, Villamil FG, Gish RG, Rojter S, Vierling JM, et al. Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology.* 1998;27:213-22.
9. Terrault NA, Zhou S, McCorry RW, Pruett TL, Lake JR, Roberts JP, et al. Incidence and clinical consequences of surface and polymerase gene mutations in liver transplant recipients on hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology.* 1998;28:555-61.
10. 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.
11. Domínguez M, Bárcena R, García M, López-Sanromán A, Nuño J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl.* 2000;6:440-2.
12. Gutiérrez-Domingo I, Pascasio-Acevedo JM, Alcalde-Vargas A, Ramos Cuadra A, Ferrer Ríos MT, Sousa Martín JM, et al. Response to vaccination against hepatitis B virus with a schedule of four 40-ug doses in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation: factors associated with a response. *Transplant Proc.* 2012;44:1499-501.
13. University of Liverpool Drug Interaction Charts [consultado 17-10-2013]. Disponible en: <http://www.hep-druginteractions.org>