

# XXXIII CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

## ¿Es necesaria la gammaglobulina antihepatitis B a largo plazo en la profilaxis de la recurrencia de la hepatitis B postrasplante hepático?

M. García Retortillo

Sección de Hepatología. Servicio de Digestivo. Hospital del Mar. Barcelona. España.

### INTRODUCCIÓN

Los resultados del trasplante hepático (TH) en relación con la hepatopatía secundaria a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) han mejorado de forma considerable en los últimos 15 años. Este cambio se ha producido fundamentalmente gracias a la aparición de estrategias profilácticas de la recurrencia de la hepatitis B de gran eficacia. En efecto, la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados por hepatopatía secundaria al VHB se relaciona con la recurrencia de la infección en el injerto y con la progresión de la hepatopatía en los casos en los que la profilaxis o no se ha llevado a cabo o ha fracasado. Antes del uso de estas estrategias profilácticas, la recurrencia de la hepatitis B alcanzaba tasas claramente inaceptables (alrededor del 80%) e implicaba, en la mayoría de los casos, la pérdida del injerto y del paciente. Por ello, a principios de la década de 1990, la infección crónica por el VHB se consideraba una contraindicación relativa o, en algunos centros, incluso absoluta para el TH. Durante los últimos años, el uso de la gammaglobulina hiperinmunitaria (GGHI) anti-B combinada con análogos de los núcleos(t)-ídios, como la lamivudina (LAM) o el adefovir (ADV), han demostrado ser eficaces en la prevención de la recurrencia, con tasas que oscilan entre un 0 y un 10%. En los pocos casos en los que se produce la recidiva, en la mayoría de las ocasiones los análogos de los núcleos(t)-ídios son capaces de controlar la infección. Por todo ello, la hepatopatía por hepatitis B es, hoy día, una indicación de TH universalmente aceptada, con resultados tan buenos o mejores que los obtenidos para pacientes trasplantados por otras indicaciones.

### HISTORIA DEL USO DE LA GGHI EN LA PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA DE LA HEPATITIS B POSTRASPLANTE HEPÁTICO

La GGHI anti-B está disponible desde el año 1975. La GGHI confiere inmunidad pasiva al paciente, ya que los anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs), por un lado, se unen y, posteriormente, neutralizan los viriones circulantes y, por otro lado, se introducen por endocitosis en los hepatocitos infectados, con lo que provocan la disminución de la liberación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg).

El primer estudio en el que se demostró la eficacia de la GGHI en la prevención de la recurrencia de la hepatitis B post-TH la llevó a cabo el grupo EUROHEP, y se publicó en 1993<sup>1</sup>. En este estudio, en el que se incluyó a 372 pacientes trasplantados por hepatopatía terminal por el VHB, se observó que la tasa de recurrencia fue del 75% entre los que no recibieron profilaxis con la GGHI, el 74% entre los que se les administró GGHI sólo durante 2 meses y el 36% entre los que se les administró GGHI durante 6 o más meses tras el TH ( $p < 0,001$ ). Además, y por primera vez, se demuestra un aumento de la supervivencia a los 3 años de los pacientes que recibieron profilaxis respecto a los que no (el 75 frente al 45%). En el análisis multivariado, la administración prolongada de GGHI tras el TH se asoció a una disminución del riesgo de recurrencia por el VHB.

El concepto de inmunoprofilaxis a largo plazo (definido como la administración de GGHI durante, al menos, 6 meses) lo introdujeron en 1987 Lauchart et al<sup>2</sup>. Por otro lado, Muller et al<sup>3</sup> observaron que el riesgo de recurrencia aumentaba de forma significativa tras la suspensión de la GGHI después de 6-12 meses de tratamiento, tanto en pacientes con ADN del VHB positivo, como en los pacientes con ADN del VHB negativo en el momento del TH. Samuel et al<sup>4</sup> introdujeron por primera vez el concepto de profilaxis indefinida y en el año 1991 demostraron su eficacia. Además, en este estudio se estableció que el riesgo

Correspondencia: Dra. M. García Retortillo.  
Sección de Hepatología. Servicio de Digestivo. Hospital del Mar.  
Pg. Marítim, 25. 08003 Barcelona. España.  
Correo electrónico: 97235@imas.imim.es

de recurrencia dependía tanto del tipo de hepatopatía (mayor para la hepatopatía crónica por el VHB que para las hepatitis fulminantes) como del estado replicativo del virus previo al TH. La pauta empleada por este grupo consistía en la administración de 10.000 U de GGHI por vía intravenosa en la fase anhepática, durante los primeros 6 días post-TH, e indefinidamente cuando los títulos anti-HBs cayeran por debajo de 100 U/ml. Entre los 110 pacientes HBsAg positivos incluidos en este estudio, la recurrencia de la hepatitis B apareció en el 96% de los pacientes con cirrosis por el VHB con ADN detectable en el momento del TH; en el 29% de los pacientes con cirrosis por el VHB, pero con ADN del VHB indetectable; en el 25% de los pacientes con hepatitis fulminante por el VHB y el virus de la hepatitis D (VHD); en el 13% de los pacientes con VHB/VHD y cirrosis, y, finalmente, en el 0% de los trasplantados por hepatitis B fulminante. La inmunoprofilaxis a largo plazo, la infección por el VHD y la hepatopatía aguda por el VHB resultaron relacionarse de forma independiente con un riesgo menor de recurrencia. A mitad de la década de 1990, se demostró que el fracaso de la inmunoprofilaxis en pacientes cirróticos podía deberse a la administración de una dosis insuficiente de GGHI. Esta observación hizo que surgieran nuevas pautas de administración de la GGHI. Terrault et al<sup>5</sup> propusieron la administración mensual de una dosis fija de HBIg de 10.000 U por vía intravenosa, puesto que con ello demostraron una tasa de recurrencia de sólo un 19% independiente del estado replicativo del VHB previa al trasplante. McGory et al<sup>6</sup>, por su parte, propusieron otro régimen basado en los resultados de su estudio farmacodinámico publicado en 1996, que demostraba que la concentración en suero de anti-HBs efectiva para disminuir el riesgo de recurrencia de la hepatitis B era > 500 U/ml en los primeros 7 días tras el trasplante, > 250 U/ml de los días 8 al 90 post-TH, y > 100 U/ml posteriormente. Utilizando este principio de la administración de dosis altas de HBIg de forma indefinida para mantener títulos de anti-HBs por encima de 500 U/ml, Ishitani et al<sup>7</sup> demostraron que la tasa de reinfección por hepatitis B descendía a sólo un 14% en pacientes sometidos a retrasplante por recurrencia de hepatitis B. En resumen, los datos de los que disponemos sobre la administración de inmunoprofilaxis con GGHI en monoterapia indican que tanto las pautas de administración a dosis fijas como las que utilizan dosis individualizadas basadas en la consecución de valores de anti-HBs predefinidos son efectivas incluso en los pacientes de riesgo alto (con replicación viral activa en el momento del TH). En los pacientes trasplantados en estado no replicativo previo al trasplante, dosis menores de GGHI intravenosa son suficientes y, probablemente, la administración intramuscular de GGHI es igualmente efectiva en la profilaxis a largo plazo. Sin embargo, y a pesar del gran avance que supuso la administración profiláctica de la GGHI intravenosa para los pacientes trasplantados por hepatopatía por el VHB, queda claro que ésta era una estrategia que distaba mucho de ser la ideal. En efecto, la administración de dosis altas de GGHI intravenosa de forma indefinida presentaba los inconvenientes siguientes:

1. La tasa de recurrencia de la hepatitis B, utilizando las pautas de administración de la GGHI intravenosa de forma indefinida, es, a pesar de todo, elevada, en especial en los pacientes con replicación viral activa antes del trasplante (entre un 16 y un 35%).
2. La falta de eficacia de la GGHI, sobre todo en los pacientes con replicación activa, se debe, por un lado, a la no consecución de valores adecuados de anti-HBs, lo que daría lugar a recurrencias tempranas. Esto podría paliarse, en parte, como hemos visto, administrando dosis más elevadas de GGHI. Sin embargo, los fracasos tardíos de la GGHI pueden deberse también a la aparición de mutantes de escape, las cuales aparecen típicamente por mutaciones que afectan a la región que codifica para el HBsAg.
3. La administración a largo plazo de la GGHI cuenta con un coste alto, además de los inconvenientes de la administración por vía intravenosa. Aunque cuenta con un perfil de seguridad muy bueno, la administración de GGHI por vía intravenosa se ha asociado a algunos efectos secundarios, como cefalea, *flushing* o dolor torácico.

La aparición de la LAM marcó un punto de inflexión en la profilaxis de la recurrencia de la hepatitis B post-TH. En monoterapia, se mostró efectiva al administrarla antes del TH para suprimir la replicación del VHB, y de forma indefinida tras el TH. Así, en el primer año post-TH, la tasa de recidiva con LAM en monoterapia era sólo del 10%. Además, la LAM presentaba las ventajas de ser más barata que la GGHI, se administraba por vía oral y mostraba una tolerancia excelente. Sin embargo, la tasa de recurrencia aumentaba al 30-40% tras 3 años de seguimiento debido a la aparición de mutantes resistentes a la LAM. Hoy día no se recomienda utilizar la monoterapia con LAM como prevención de la hepatitis B post-TH, por contar con otras estrategias más coste-efectivas. Estas estrategias se basan en la combinación de la GGHI con fármacos antivirales (LAM ± ADV).

## ALTERNATIVAS AL USO DE LA GGHI A LARGO PLAZO

La pauta actual de profilaxis para la recurrencia de la hepatitis B post-TH es la que combina el uso de LAM o ADV con GGHI. La adición de los análogos de los nucleos(t)idos permiten, por un lado, disminuir la cantidad de GGHI necesaria para evitar la recurrencia, lo cual disminuye de forma sensible los costes, a la vez que la combinación cuenta con un efecto sinérgico que disminuye la aparición de mutantes de escape. Con esta estrategia, la tasa de recurrencias de la hepatitis B ha disminuido a menos de un 10% en la mayoría de los estudios (tabla I).

A pesar de todo, los protocolos publicados son heterogéneos en cuanto a la pauta de GGHI utilizada, las dosis, la vía de administración o la duración del tratamiento. El coste elevado de la administración de forma indefinida de la GGHI y la necesidad de administrarla por vía parenteral han provocado la aparición de nuevas estrategias alternativas a la administración de la GGHI a largo plazo.

**TABLA I. Profilaxis combinada (GGHI más LAM) de la recidiva de la hepatitis B postrasplante hepático**

Autor (año)	n	Estado virológico pre-LAM		ADN del VHB + pre-TH (n)	TH (n)	Profilaxis post-TH	Hepatitis B, n (%)	Seguimiento, meses (rango)
		ADN del VHB+ (n)	HBeAg+ (n)					
Markowitz, 1998	14	5	1	1	14	LAM + GGHI i.v.	0	13
Yao, 1999	10	9	6/9	2	10	LAM + GGHI i.m.	1 (10)	15,6 (10-21)
Angus, 2000	37	36	19	ND	37	LAM + GGHI i.m.	1 (2,7)	18 (5-45)
Han, 2000	59	ND	ND	ND	59	LAM + GGHI i.v.	0	15 (1-62)
Marzano, 2001	33	26	7	0	26	LAM + GGHI i.v.	1 (4)	30 ± 8
Rosenau, 2001	21	11	3	5	21	LAM + GGHI i.v.	2 (9,5)	21 (2,4-49)
Roche, 2003	15	15	5	4	15	LAM + GGHI i.v.	1 (6,6)	15 (3-36)
Karasu, 2004	80	18	ND	8	80	LAM + GGHI i.m.	3 (3,7)	21 (3-73)
Zheng, 2006	114	ND	ND	36	114	LAM + GGHI i.m.	16 (14)	16 (8-36)
Gane, 2007	147	121	46	ND	147	LAM + GGHI i.m.	5 (3,4)	62 (1,2-125)

ADN: ácido desoxirribonucleico; GGHI: gammaglobulina hiperinmunitaria; HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; LAM: lamivudina; TH: trasplante hepático; VHB: virus de la hepatitis B.

### Retirada de la GGHI tras un período de utilización en monoterapia

Hay 2 estudios que han evaluado la eficacia de la retirada de la GGHI tras un período determinado de utilización como monoterapia, seguida de la administración de LAM. Dodson et al<sup>8</sup> presentaron los datos de 16 pacientes HBsAg negativos en el momento del trasplante, a los que se suspendió la profilaxis con GGHI en monoterapia después de 3-64 meses (aunque la mayoría 24 meses tras el TH) tras el TH y se les administró LAM. Después de 13 meses de seguimiento, todos los pacientes mantuvieron el HBsAg negativo. Sin embargo, el único estudio controlado que existe lo publicaron Naumov et al<sup>9</sup> en 2001. En este estudio, se aleatorizó a 24 pacientes con ADN del VHB negativo en el momento de TH en 2 grupos de tratamiento. En uno se suspendió la GGHI tras un mínimo de 6 meses de tratamiento y se inició LAM. En el segundo grupo se continuó con la profilaxis con GGHI en monoterapia. Después de 52 semanas, el porcentaje de reinfección (definida como positivización del HBsAg) fue del 16,6% (2 de 12) frente al 8,3% (1 de 12) en el grupo de GGHI. Los 3 pacientes que presentaron recidiva de la infección por el VHB se habían incluido en el estudio durante los primeros 12 meses tras el TH. Sin embargo, un dato inquietante es que el ADN del VHB se detectó en un porcentaje significativo de pacientes, aun sin evidencia de recidiva serológica (en 2 de 11 de los pacientes en el grupo de GGHI y en 5 de 10 de los pacientes en el grupo de LAM). Es probable que el tiempo previo de tratamiento con GGHI en monoterapia desempeñe un papel importante en la recidiva de la infección, pero el hecho de que se detecte ADN del VHB en un número elevado de pacientes cuestiona la eficacia de esta estrategia.

### Retirada de la GGHI tras un período utilizando la combinación de GGHI más lamivudina

Ésta es la situación que se plantea con más frecuencia en la actualidad, ya que la profilaxis combinada con GGHI más LAM es la más empleada. Hay 2 estudios en los que se ha investigado la eficacia de la suspensión del tratamiento con GGHI un tiempo después del TH, para continuar la

profilaxis con LAM en monoterapia. En un estudio multicéntrico español de Buti et al<sup>10</sup> se incluyó a 29 pacientes con ADN negativo (12 de forma espontánea y 17 tras tratamiento con LAM), a los que se aleatorizó al mes post-TH a recibir tratamiento combinado con LAM más GGHI (2.000 U/mes por vía intramuscular) (n = 15) o a seguir profilaxis en monoterapia con LAM (n = 14). Tras 18 meses de seguimiento, ninguno de los pacientes del estudio presentó recurrencia de la hepatitis B, si bien el ADN del VHB fue positivo en 3 de los pacientes que habían seguido profilaxis combinada, frente a sólo 1 de los que recibió profilaxis con LAM en monoterapia. Sin embargo, posteriormente, los autores publicaron que a los 5 años de seguimiento se habían detectado 4 casos de recidiva. En un estudio estadounidense publicado en 2004, los pacientes recibieron profilaxis combinada durante los primeros 6 meses, para después seguir monoterapia con LAM. Esta pauta sólo fracasó en los pacientes con ADN del VHB detectable pre-TH<sup>11</sup>. Más recientemente, se han publicado los datos procedentes de un estudio con un tiempo de seguimiento más prolongado, en el que se evalúa la eficacia de la retirada de la GGHI para continuar con LAM en monoterapia. Incluye a 21 pacientes en los que la GGHI se interrumpió tras una media de 26 meses post-TH. El seguimiento medio desde la interrupción de la GGHI es de 40 meses. Tras este amplio período de seguimiento, sólo se detectó una recidiva (aparición de ADN del VHB positivo más HBsAg) 34 meses tras la retirada de la GGHI en un paciente con mal cumplimiento del tratamiento. Un segundo paciente presentó ADN del VHB repetidamente positivo, a pesar de un buen cumplimiento. Sin embargo, en este paciente, el HBsAg permaneció negativo y el perfil hepático siempre se mantuvo dentro de la normalidad. En ambos pacientes, se demostró la presencia de una mutante resistente a la LAM. El estudio concluye que la interrupción de la GGHI tras un período de unos 2 años de profilaxis combinada en pacientes cumplidores, y el mantenimiento de la profilaxis con LAM se asocia a una tasa muy baja de recurrencia (9%) a los 40 meses de seguimiento<sup>12</sup>.

En general, se considera que los mejores candidatos a la retirada de la GGHI serían aquellos con ADN del VHB indetectable previo al TH, que hayan realizado un mínimo de 6 meses de profilaxis combinada tras el TH, y que

muestren negatividad del ADN del VHB (reacción en cadena de la polimerasa) previo a la suspensión de la GGHI. Aun así, debe tenerse en cuenta que mantener monoterapia con LAM a largo plazo se acompaña de una probabilidad alta de desarrollar mutantes resistentes. Por ello, en estos casos, debería estudiarse la posibilidad de utilizar tratamiento antiviral combinado LAM más ADV o tenofovir (p. ej., o emplear fármacos en monoterapia más potentes y con menor tasa de resistencias entecavir, tenofovir, telbivudina, etc.).

### **Suspensión de la GGHI seguida de vacunación antihepatitis B**

Varios autores han estudiado la eficacia de la vacunación antihepatitis B como alternativa a la profilaxis indefinida con GGHI, tras un período variable, aunque casi siempre a partir de los 2 años del TH (tabla II).

La gran dificultad a la hora de extraer conclusiones radica en el hecho de que las poblaciones estudiadas, así como el tipo y el régimen de vacunación, son heterogéneos. Esto explica, al menos en parte, el hecho de que los resultados sean tan dispares. En general, los pacientes en los que se ha evaluado esta estrategia son individuos con ADN del VHB negativo en el momento del TH, con un tiempo de seguimiento tras el TH de unos 2 años, con inmunodepresión estable y a dosis bajas, y con ADN del VHB negativo en el momento de iniciar la vacunación.

Sánchez-Fueyo et al<sup>13</sup> administraron una o 2 tandas de vacuna recombinante (40 µg) contra el VHB por vía intramuscular a 17 pacientes trasplantados con ADN del VHB negativo antes del TH, y en los que no había signos de recurrencia de la infección tras al menos 18 meses de profilaxis con GGHI. La vacunación se inició 2 semanas después de la suspensión de la GGHI. La respuesta, definida como la consecución de valores de anti-HBs > 10 U/ml, se registró en 14 de los 17 pacientes (82%), a pesar de que sólo se consiguieron valores > 100 U/ml en una minoría (4 pacientes). Tras un seguimiento medio de 14 meses, ningún paciente desarrolló recurrencia de la hepatitis B, y los valores de anti-HBs disminuyeron por debajo de 10 U/ml en 2 pacientes que previamente habían respondido<sup>13</sup>. En un estudio italiano publicado en 2002, Angelico et al<sup>14</sup> obtuvieron unos resultados mucho menos favorables. En este estudio, 17 pacientes recibieron pauta triple con doble dosis (40 µg) de vacuna recombinante antihepatitis B, administrada por vía intradérmica o vía intramuscular, de 2-7 años tras el TH. A los pacientes se les inició tratamiento con LAM en el momento de la suspensión de la GGHI y la pauta de vacunación se iniciaba unos 4,5 meses después. A pesar de la pauta intensiva de inmunización, sólo 3 de los 17 pacientes (18%) consiguieron seroconvertir a anti-HBs. La diferencia entre el estudio español y el italiano es la proporción de casos de hepatitis B fulminante en uno y otro grupo. Se trasplantó a un 35% de los pacientes del estudio español por hepatitis fulminante y no recibieron tratamiento antiviral tras la suspensión de la GGHI. En el estudio italiano, todos los pacientes habían sido trasplantados por cirrosis hepática

por VHB, y todos recibieron LAM tras la suspensión de la GGHI. Tal vez estas razones, o quizás la diferente inmunogenicidad de las vacunas empleadas, sea el motivo por el cual los resultados sean tan dispares.

En un estudio alemán llevado a cabo por Bienzle et al<sup>15</sup>, se analizó la eficacia de la administración de dosis repetidas de vacuna recombinante antihepatitis B (20 µg) en combinación con un nuevo adyuvante (lípido A monofosforilado) a 10 pacientes que estaban recibiendo dosis individualizadas de GGHI, para conseguir valores de anti-HBs entre 100-500 U/ml. La vacuna se administraba al menos 2 días antes de la GGHI, y los valores de anti-HBs se determinaban antes de las dosis de GGHI. Cuando se conseguían valores de anti-HBs > 500 U/ml se procedía a suspender la administración de GGHI, lo que sucedió en el 80% de los casos.

Así pues, la inmunoprofilaxis activa en la prevención de la recurrencia de la infección por el VHB es una estrategia eficaz en un grupo seleccionado de pacientes, a pesar de que el tipo de vacuna y la pauta a la que debe administrarse aún no están definidas. La tendencia actual se centra en investigar vacunas con mayor poder inmunogénico, con adyuvantes potentes o que contengan antígenos S o pre-S. Por otro lado, tampoco se han identificado aún factores predictivos de respuesta a la inmunoprofilaxis activa. Se debe tener presente que, dado que en pacientes respondedores a la vacuna los valores de anti-HBs pueden disminuir en el tiempo, éstos deben controlarse, y se deberían administrar dosis de recuerdo para mantener valores protectores. Por último, otra cuestión que deberá analizarse es si la obtención de respuesta a la vacuna y de títulos elevados de anti-HBs será suficiente y permitirán suspender cualquier otro tratamiento profiláctico a largo plazo.

### **Uso de antivirales sin utilización de GGHI posttrasplante**

Esta estrategia consiste en el uso de análogos de los nucleos(t)idos, en monoterapia o combinados, tras el período perioperatorio. Se dispone de una experiencia limitada con la combinación de LAM y ADV, aunque es de esperar que los análogos que se han introducido en el mercado últimamente sean al menos igual de eficaces. Las ventajas que ofrece esta estrategia serían, por un lado, la reducción drástica de la probabilidad de aparición de mutantes de escape, como se ha demostrado en varios estudios<sup>16,17</sup>. Por otro lado, con ello se podría eliminar la necesidad de utilizar la GGHI, de coste elevado y no exenta de efectos adversos. Esta estrategia se ha ensayado por algunos autores, como Lo et al<sup>18</sup>. En este estudio, se incluyó a 16 pacientes con hepatitis B crónica, con desarrollo de mutantes YMDD como consecuencia del tratamiento previo con LAM. A 11 de estos pacientes se les añadió ADV a la LAM durante una media de 20 días antes del TH. A los 5 restantes se añadió ADV a la LAM inmediatamente tras el TH. Tras el TH, estos pacientes se dividieron en 2 grupos. Uno recibió GGHI, además de la combinación con LAM más ADV, durante una media de 24 meses. El segundo grupo sólo recibió LAM más ADV. El seguimiento medio fue de 21 meses, tras los cuales ninguno de los

**TABLA II. Inmunización activa como profilaxis de la recidiva de la hepatitis B posttrasplante hepático**

Autor, año	n	VHB pre-TH agudo/crónico	Meses desde TH a vacunación, mediana (rango)	Título de anti-HBs definitivo de respuesta (U/l)	Respuesta (%)	Seguimiento posvacunación, meses, mediana (rango)
Bárcena, 1999	5	1/4	≥ 20	10	80	5-8
Sánchez-Fueyo, 2000	17	6/11	30 (18-76)	10	82	14 (3-54)
Angelico, 2002	17	0/17	48 (25-85)	100	11,8	66 (25-88)
Bienzle, 2003	20	2/18	78 (24-156)	500	80	13,5 (6-22)
Albéniz, 2003	12	1/11	> 24	10	75	43 ± 22
Starkel, 2005	10	2/8	≥ 36	500	40	18
Karasu, 2005	14	0/14	36 (12-60)	10	7	3-14
Lo, 2005	52	0/52	14 (12-68)	10	7,8	—

anti-HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; TH: trasplante hepático; VHB: virus de la hepatitis B.

16 pacientes presentó recurrencia de la infección por el VHB y mantuvieron ADN del VHB y HBeAg negativo. Recientemente, Schiff et al<sup>19</sup> han publicado un estudio en el que evalúan la eficacia de ADV antes y después del TH, en pacientes con resistencia a la LAM. Se incluyó a 226 pacientes con hepatitis B crónica en lista de espera, más otros 241 pacientes ya trasplantados por hepatopatía por el VHB. De entre los pacientes que se trasplantaron durante el estudio, un grupo recibió profilaxis combinada con GGHI más ADV (n = 34), mientras que un segundo grupo siguió con ADV sin GGHI (n = 23). Sorprendentemente, ambos grupos presentaron igual tasa de recidiva de la infección por el VHB (0%). Aunque los resultados son alentadores, los mismos autores señalan que estos datos deben analizarse con cautela, puesto que el tiempo de seguimiento (sólo 36 semanas) fue demasiado corto y el estudio no estaba diseñado para analizar la eficacia preventiva de ADV con o sin GGHI<sup>19</sup>.

A la vista de los datos publicados hasta el momento, es posible que el uso de la GGHI como profilaxis a largo plazo esté próxima a extinguirse. La tendencia al tratamiento combinado con los modernos análogos de los núcleos(tidos parece lograr una supresión de la replicación viral excelente. El perfil de resistencias de cada fármaco permite realizar combinaciones en las que se obvia asociar a aquellos con resistencias cruzadas, lo que, al menos sobre el papel, debe disminuir la posibilidad de que aparezcan mutantes de escape. Que esta estrategia sea coste-efectiva, deberá demostrarse en estudios futuros.

## BIBLIOGRAFÍA

- Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver Transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med.* 1993;329:1842-7.
- Lauchart W, Muller R, Pilchmayr R. Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts. *Transpl Proc.* 1987;19:4051-3.
- Muller R, Gubernatis G, Farle M, Niehoff G, Klein H, Wittekind C, et al. Liver transplantation in HBs antigen (HBsAg) carriers. Prevention of hepatitis B virus (HBV) recurrence by passive immunisation. *J Hepatol.* 1991;13:90-6.
- Samuel D, Bismuth A, Mathieu D, Arulnaden JL, Reynes M, Benhamou JP, et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Lancet.* 1991;337:813-5.
- Terrault NA, Zhou S, Combs C, Hahn JA, Lake JR, Roberts JP, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology.* 1996;24:1327-33.
- McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, Stevenson WC, McCullough CS, Dickson RC, et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation.* 1996;61:1358-64.
- Ishitani M, McGory R, Dickson R, Caldwell S, Bickston S, McCollough C, et al. Retransplantation of patients with severe posttransplant hepatitis B in the first allograft. *Transplantation.* 1997;64:410-4.
- Dodson F, De Vera ME, Bonham CA, Geller DA, Rakela J, Fung JJ. Lamivudine after hepatitis B immune globulin is effective in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6:434-9.
- Naumov NV, Lopes AR, Burra P, Caccamo L, Iemmolo RM, De Man RA, et al. Randomised trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;34:888-94.
- Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, González A, Miras M, et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2003;38:811-7.
- Neff GW, O'Brien CB, Nery J, Shire N, Montalbano M, Ruiz P, et al. Outcomes in liver transplant recipients with hepatitis B virus: resistance and recurrence patterns from a large transplant center over the last decade. *Liver Transpl.* 2004;10:1372-8.
- Wong S, Chu C, Wai C, Howell T, Moore C, Fontana RJ, et al. Low Risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(tide analogue therapy. *Liver Transpl.* 2007;13:374-81.
- Sánchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, Costa J, Mas A, Navasa M, et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology.* 2000;31:496-501.
- Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, Petrolati A, Araco A, Zazza S, et al. Failure of reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology.* 2002;35:176-81.
- Bienzle U, Gunther M, Neuhaus R, Vandepapeliere P, Vollmar J, Lun A, et al. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease. *Hepatology.* 2003;38:811-9.
- Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2006;44: 283-90.
- Snow A, Thibault V, Qi X. Combination of adefovir (ADV) and lamivudine (LAM) prevented emergence of adefovir resistance mutations in chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistant HBV. *Gastroenterology.* 2005;128:M945.
- Lo CM, Li CL, Lau GK, Chan SC, Ng IO, Fan ST. Liver transplantation for chronic hepatitis B with lamivudine-resistant YMDD mutants using add-on asdefovir dipivoxil plus lamivudine. *Liver Transpl.* 2005;11:807-13.
- Schiff E, Lai C, 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;13:349-60.