

La recidiva de hepatitis B en el hígado trasplantado. Estrategias de prevención

CARMELO LOINAZ

Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

La infección temprana del injerto por el virus de la hepatitis B (VHB) después del trasplante hepático (TH) en sujetos con infección previa por este virus es un hecho frecuente y generalmente grave en ausencia de medidas preventivas.

Las estrategias empíricas iniciales de prevención mediante administración de gammaglobulina específica antihepatitis B (HBIG) fueron mejorando hasta conseguirse unas cifras de infección y pérdida de injertos aceptables, a principios de los años noventa. La introducción de antivirales activos contra el virus, fundamentalmente la lamivudina (Lam), solos o en combinación con HBIG, han cambiado radicalmente el panorama del TH en los pacientes con hepatitis B, sin ya ser ésta una contraindicación para este procedimiento y mejorando el pronóstico de forma importante.

Puntos clave

- La hepatitis por VHB en trasplantados de hígado con infección por VHB y sin profilaxis es muy frecuente, precoz y generalmente grave.
- La profilaxis con HBIG a altas dosis y tiempo prolongado es efectiva en más de un 60% de receptores de TH.
- La lamivudina es eficaz en el 50-70% de los pacientes. Sus ventajas son la facilidad de utilización y el precio.
- Pautas combinadas de profilaxis con lamivudina y HBIG tienen una gran eficacia, y fallan en menos del 20% de los casos. Hace falta un seguimiento mayor.

Infección del injerto por VHB en pacientes trasplantados con infección por VHB

El hígado, órgano diana principal de los virus de hepatitis, se convierte tras el TH en blanco fácil para el VHB en los pacientes que presentan este virus en el momento de la cirugía y no reciben medidas profilácticas. A finales de los años ochenta se demostró la presencia de ADN del VHB en reservorios extrahepáticos, como células mononucleares periféricas de pacientes trasplantados¹, origen de la infección del injerto (se debería llamar reinfección sólo en los casos en los que el injerto hubiera tenido contacto previo con el virus).

La frecuencia (50-100%) y gravedad de esta infección postrasplante eran de tal envergadura que la supervivencia de los pacientes podía ser inferior al 50% a los 2 años. Esto hizo que el TH se contraindicara en pacientes con infección por VHB en muchos centros.

Sin embargo, no todos los pacientes muestran signos de infección del injerto y pueden darse supervivencias prolongadas en ausencia de medidas profilácticas². De forma repetida se ha comprobado que un alto nivel de replicación pretrasplante (presencia de HBeAg, ADN-VHB positivo por técnicas de hibridación molecular, o viremia elevada en la cuantificación) es un factor de riesgo de "reinfección", entendiendo ésta como presencia de HBsAg en suero del paciente trasplantado. La mayor carga viral haría que la diseminación viral fuera más rápida, o sería expresión de la imposibilidad del paciente para controlar esta replicación antes y después del TH.

La afectación inicial del hígado infectado postrasplante es histológicamente la de una hepatitis lobulillar. El infiltrado puede pasar en breve a ser eminentemente portal. La inflamación lobulillar y periportal habitualmente suelen ser menores que en individuos inmunocompetentes, y sin embargo suelen tender en su mayoría a la cronificación. La evolución a la fibrosis es variable en velocidad y gravedad, pero puede aparecer cirrosis en tan poco tiempo como 6 meses³. El primer signo que se observa en la inmunohistoquímica del injerto infectado es la presencia de HBcAg nuclear.

En ocasiones hay una evolución a fallo hepático fulminante (FHF) o subagudo⁴.

Un cuadro histológico diferenciado es la llamada hepatitis colestásica fibrosante⁵. En ella hay una balonización hepatocitaria pericentral, colestasis marcada, fibrosis periportal y expresión inmunohistoquímica florida. La inflamación es mínima, lo cual hace pensar en un efecto citopático directo. Clínicamente, hay una rápida progresión hacia la pérdida del injerto en pocos meses y se ha visto que puede recaer en caso de trasplante.

Así como en pacientes inmunocompetentes, la lesión hepática por VHB está fundamentalmente mediada por mecanismos de inmunidad, cada vez es mayor la evidencia de que en los enfermos trasplantados el efecto citopático directo del virus puede tener gran importancia⁴⁻⁶. La masiva replicación viral y la capacidad disminuida de la inmunidad celular en estos pacientes podrían explicar en parte esta situación.

La progresión de la enfermedad está determinada por la inmunosupresión. En este sentido, los corticoides parecen ser los inmunosupresores más peligrosos puesto que el genoma del VHB tiene una región sensible a esteroides que aumenta la replicación viral.

Profilaxis de la infección del injerto

Profilaxis con gammaglobulina antihepatitis B (HBIG)

En los años ochenta se comenzaron algunos protocolos de utilización de HBIG en el perioperatorio del TH o en períodos cortos tras el mismo, y se vio que esta práctica no era suficiente para proteger el injerto de la infección⁷. Poco después, Samuel et al⁸ publicaron unos resultados bastante mejores utilizando un tratamiento prolongado. El HBsAg desaparecía tras el trasplante en todos los pacientes, reapareciendo en un 22,7% de ellos, la supervivencia a un año era del 83,6% y la recidiva actuarial del HBsAg a los 2 años era del 29%; sin embargo, ésta era mucho más alta si la indicación del TH era cirrosis por VHB (59%) que si era cirrosis B-D (13%) o hepatitis fulminante (0%). Los cirróticos por VHB con ADN-VHB positivo presentaban un riesgo mucho mayor de recidiva de HBsAg que los pacientes con ADN-VHB negativo (96 frente a 29% a los 2 años). La conclusión fue que la HBIG era útil para reducir la reinfección y mejorar la supervivencia en los pacientes trasplantados con HBsAg. No obstante, no se trataba de un trabajo controlado.

La pauta de inmunoprofilaxis propuesta se extendió con rapidez y ha sido el patrón para muchos centros de trasplante: 10.000 UI de HBIG en fase anhepática, 10.000 UI diarias durante los seis días siguientes y la misma cantidad cada vez que los anti-HB caían por debajo de 100 UI/l durante el seguimiento.

En 1993 se publicaron los resultados de una encuesta a 17 centros europeos² con datos retrospectivos de 372 pacientes de TH con HBsAg positivo. De 334 pacientes con seguimiento apropiado, el riesgo actuarial de recidiva de VHB a los 3 años fue de $50 \pm 3\%$ ($67 \pm 4\%$ con cirrosis VHB, $32 \pm 5\%$ en cirrosis D, $40 \pm 16\%$ en hepatitis fulminante por VHD y $17 \pm 7\%$ en hepatitis fulminante por VHB) ($p < 0,001$). Se comprobó mayor riesgo con ADN-VHB positivo en suero ($83 \pm 6\%$ frente a $58 \pm 7\%$). Recidivaron el 76% de los 67 pacientes que no

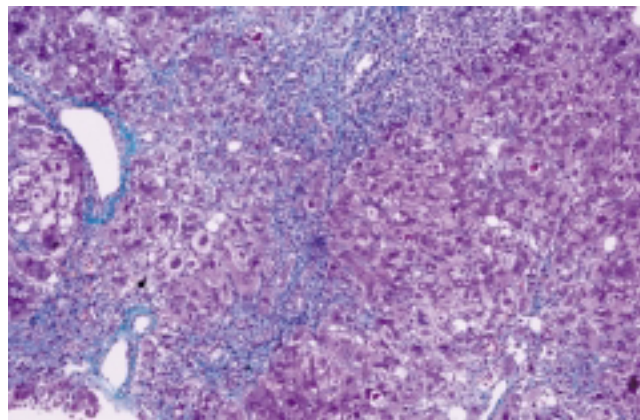


Figura 1. Hepatitis colestásica fibrosante. Corte histológico (Masson, $\times 200$) de biopsia de injerto hepático infectado por VHB que muestra un tracto portal ampliado por fibrosis que se extiende en forma de fibrosis interhepatocitaria. Existe infiltrado inflamatorio mixto y proliferación ductulillar. Se observan abundantes hepatocitos con citoplasma en "vidrio esmerilado" característico de acúmulo de HBsAg. También se observa cambio dardo hepatocitario significativo de colestasis. Dos venas muestran endotelitis.

recibieron HBIG, el 74% de los 83 pacientes tratados durante 2 meses y el 36% de los 209 pacientes tratados durante 6 meses o más ($p < 0,001$). El análisis multivariante seleccionó como predictores de menor riesgo de recidiva la administración prolongada de HBIG, la sobreinfección por virus delta y la enfermedad hepática aguda. La supervivencia actuarial fue significativamente mayor en los pacientes que fueron tratados con HBIG, y en aquellos en los que no recidivó la enfermedad. Se llegó a un consenso europeo, y se recomendó contraindicar el TH en pacientes HBeAg y/o ADN-VHB positivo, y la administración de HBIG en los trasplantados al menos durante un año⁹.

Aunque la HBIG lleva utilizándose años profusamente, se desconoce cuáles son las dosis más adecuadas y la duración ideal del tratamiento. Tampoco se sabe el mecanismo exacto por el cual la HBIG reduce la posible recidiva.

Una tendencia reciente es intentar conseguir niveles muy altos de anti-HBs con el objetivo de trasplantar también a pacientes con viremia elevada. Los resultados preliminares son esperanzadores, pero hace falta un seguimiento más prolongado para comprobar la eficacia.

El tratamiento continuado con HBIG puede seleccionar variantes de "escape" antigénicas del virus B. Pacientes infectados con variantes s144 o s145 sometidos a TH tuvieron un peor resultado que los demás pacientes (44 frente a 23% de fallo del injerto por VHB). Otros autores han observado un aumento de mutaciones durante el tratamiento, reversible cuando éste se deja de administrar (en un 78% de casos).

Los inconvenientes importantes de la utilización de HBIG son, aparte de sus efectos secundarios, la necesidad de su uso parenteral (habitualmente en infusión de horas de duración), la necesidad de controles serológicos muy repetidos, la limitación de disponibilidad (dependiente de donantes adecuados) y el elevado precio (miles de euros anuales por paciente).

En algunos centros se sustituye su administración intravenosa por la intramuscular (de menor coste económico) tras varios meses del trasplante, y últimamente se ha ensayado su retirada asociada con la vacunación antihepatitis B, con resultados preliminares esperanzadores¹⁰, aunque el seguimiento descrito fue corto.

Profilaxis con antivirales

El interferón (IF) es el antiviral que primeramente se utilizó en la profilaxis de infección del injerto. Los resultados fueron bastante pobres porque, a pesar de tasas de negativización de ADN-HVB apreciables, el efecto era habitualmente temporal. La efectividad de la lamivudina (Lam) en la hepatitis B hizo que también se utilizara en el contexto del TH y la profilaxis de infección del injerto. Los resultados son superiores a los conseguidos con el IF, pero el índice de fallos es de un 30-50%^{11,12} y se relaciona con el nivel replicativo¹³. Las ventajas de la utilización de Lam son su facilidad de uso (una dosis oral diaria de 100 mg) y su precio (alrededor de 1.000 euros anuales).

Profilaxis inicial con HBIG y sustitución por Lam

Dos trabajos indicaron el efecto de la sustitución de la HBIG por Lam tras varios meses del TH, y se pudo observar que esta alternativa puede ser eficaz, y por tanto coste-efectiva^{14,15}. Este hecho se comprobó por un estudio aleatorizado de 24 pacientes de bajo riesgo (ADN-VHB negativo antes del TH) que habían recibido al menos 6 meses de HBIG, doce de los

cuales pasaron a recibir Lam y siguiendo otros 12 con HBIG durante 52 semanas. Hubo recidiva en el 12,5% de los pacientes, dos de Lam y uno de HBIG¹⁶.

Profilaxis combinada con HBIG y antivirales

En el intento de disminuir la reinfección post-TH por VHB y también de reducir los costes de monoterapia con HBIG se están empleando cada vez con mayor frecuencia nuevas pautas en combinación.

Ninguno de los 13 pacientes tratados por Markowitz et al¹⁷ con Lam y HBIG a altas dosis presentó recidiva de enfermedad tras 13 meses de seguimiento. Otros autores han publicado resultados similares¹⁸⁻²² (tabla 1).

La profilaxis combinada parece actuar de forma sinérgica, mediante la inhibición de replicación viral por parte de la Lam y la neutralización por HBIG. Se consigue un nivel protector de anti-HBs con menores dosis de HBIG. Pero más que prevenir la reinfección, la profilaxis combinada parece "contener" la activación del VHB hacia su expresión patológica²³. Queda por saber aún el efecto a largo plazo.

La pauta de profilaxis utilizada en nuestro centro en la actualidad consiste en:

- HBIG en los pacientes con replicación negativa (PCR) pre-trasplante, con la pauta clásica de 10.000 U durante los 7 primeros días postrasplante (con una primera dosis en fase anhepática), y dosis repetidas para mantener niveles de anti-HBs superiores a 100 U.

Tabla 1. Profilaxis combinada de la hepatitis B en el injerto trasplantado en pacientes con HBsAg

	N.º de pacientes	Pauta de profilaxis antiviral	HBIG		Via	Pacientes con seguimiento	Tiempo de seguimiento	Recidiva (%)
			1.º mes	Seguimiento				
Markowitz et al, 1998 ¹⁷	14	Lamivudina	70.000 U	10.000 U/ mes	i.v.	13	13 meses	0
Angus et al, 2000 ¹⁸	37	Lamivudina	400-800 U/ día 7 días	400-800 U/ mes	i.m.	32	18,4 meses	3,1
Yoshida et al, 1999 ¹⁹	7	Lamivudina	2.170 U/ día 14 días	2.170 U/ 4 días/ 2.170 U/ 2-4 semanas	i.m.	6	532 días	0
Yao et al, 1999 ²⁰	10	Lamivudina	VHB-ADN+ 73.333 U VHB-ADN- 14.444 U	1.111 U/ 3 semanas 1.111 U/ 3 semanas	i.v.	10	15,6 meses	10
Seehoff et al, 2001 ²¹	17	Famciclovir	10.000 U/ día hasta HBsAg-	> 100 U/ l en suero	i.v.	17	51 meses	55
	17	Lamivudina	10.000 U/ día hasta HBsAg-	> 100 U/ l en suero	i.v.	17	25 meses	18
Rosenau et al, 2001 ²²	21	Lamivudina	> 40.000 U hasta > 1.000 U/ l	>100 U/ l	i.v.	21	20 meses	9,5
Marzano et al, 2001 ²³	26	Lamivudina	46.500 U	5.000 U/ mes	i.v.	25	2,5 años	4
Starkel et al, 2002 ²⁴	8	Lamivudina	100.000 U	> 200 U/ l		8	17,5 meses	0

- HBIG (con la pauta descrita en el párrafo anterior) junto con Lam en pacientes con replicación negativizada pretrasplante con este antiviral (100 mg/día). Utilizamos sólo Lam en pacientes HBsAg negativo que reciben un hígado de donante anti-HBc positivo y en los infrecuentes casos de receptores que pierden espontáneamente el HBsAg durante el año anterior al trasplante.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Féray C, Zignego AL, Samuel D, Bismuth A, Reynes M, Tiollais P, et al. Persistent hepatitis B virus infection of mononuclear blood cells without concomitant liver infection. *Transplantation* 1990;49:1155-8.
2. ● Samuel D, Müller 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.
3. Moreno E, Loinaz C, García I, Lumbreras C, Gómez R, Moraleda G, et al. Liver transplantation in chronic viral B and C hepatitis. *J Hepatol* 1993;17:S116-S22.
4. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Teperman L, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991;13:619-26.
5. Davies SE, Portman BC, O'Grady JG, Aldis PM, Chagar K, Alexander GJ, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991;13:150-7.
6. Crippin J, Foster B, Carlen S, Borcich A, Bodenheimer H Jr. Retransplantation in hepatitis B- a multicenter experience. *Transplantation* 1994;57:823-6.
7. Lauchart W, Müller R, Pichlmayr R. Immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver transplantation. *Transplant Proc* 1987;19:2387-9.
8. 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.
9. ● Müller R, Samuel D, Fassati LR, Benhamou JP, Bismuth H, Alexander GJ. EUROHEP consensus report on the management of liver transplantation for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1994;21:1140-3.
10. 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 recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:496-501.
11. ● Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Burroughs AK, Rolles K, McMaster P, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1212-5.
12. Perrillo R, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. The Lamivudine Transplant Group. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-32.
13. Mutimer D, Pillay D, Dragon E, Tang H, Ahmed M, O'Donnell K, et al. High pre-treatment serum hepatitis B virus titrer predicts failure of lamivudine prophylaxis and graft re-infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1999;30:715-21.
14. Terrault NA, Wright TL, Roberts JP, Ascher NL. Combined short-term hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and long-term lamivudine (Lam) versus HBIG monotherapy as hepatitis B virus (HBV) prophylaxis in liver transplant recipients [abstract]. *Hepatology* 1998;28(Suppl 1):389A.
15. Dodson SF, de Vera ME, Bonham A, Geller DA, Rakela J, Fung JJ. Lamivudine after hepatitis B immunoglobulin is effective in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant* 2000;6:434-9.
16. Naoumov NV, Lopes AR, Burra P, Caccamo L, Iemmo RM, de Man RA, et al. Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2001;34:888-94.
17. Markowitz JS, Martín P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;28:585-9.
18. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, Crawford DH, Harley H. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post-transplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000;6:429-33.
19. 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.
20. Yao FY, Osorio RW, Roberts JP, Poordad FF, Briceño 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.
21. Seehofer D, Rayes N, Naumann U, Neuhaus R, Müller AR, Tullius SG, et al. Preoperative antiviral treatment and postoperative prophylaxis in HBV-DNA positive patients undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2001;72:1381-5.
22. Rosenau J, Bahr MJ, Tillmann HL, Trautwein C, Klempnauer J, Manns MP, et al. Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis reinfection after liver transplantation: possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection. *J Hepatol* 2001;34:895-902.
23. ● Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001;34:903-10.
24. Starkel P, Ciccarelli O, Lerut J, Goubau P, Rahier J, Horsmans Y. Limited lamivudine and long-term hepatitis B immunoglobulin immunoprophylaxis for prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 2002;74:408-10.