

HEPATITIS B POST-TRASPLANTE HEPÁTICO: PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

M Prieto
M Berenguer
J Berenguer

HEPATITIS B RECURRENTE

Durante los últimos años se ha asistido a un cambio de actitud en lo que respecta a la indicación de trasplante hepático (TH) en los pacientes con cirrosis secundaria a infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). Esto se ha debido a la disponibilidad de fármacos muy efectivos tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la hepatitis B post-trasplante. Hoy en día, el TH se considera el mejor tratamiento en estos pacientes y, en consecuencia, el debate no se plantea en si deben o no ser trasplantados sino en cuál es el manejo más apropiado antes y después del TH. Globalmente, la hepatopatía por el VHB supone el 10% de los TH realizados en adultos en España. La recidiva de la infección VHB representa el factor principal que condiciona la evolución post-trasplante de estos pacientes. A su vez, el riesgo de recidiva está muy relacionado con el estado de replicación viral pretrasplante, siendo muy alto en los pacientes con replicación viral activa (positividad del HBeAg y/o ADN-VHB sérico detectable por técnicas cuantitativas convencionales) y menor en aquellos con coinfección delta o con Insuficiencia hepática aguda grave.

La historia natural de la hepatitis B recurrente post-TH suele ser mucho más agresiva que en la población no trasplantada. En estos pacientes, la replicación del VHB aumenta de forma importante, habiéndose sugerido que el VHB actuaría mediante un mecanismo citopático directo.

Habitualmente, después de la positivización del HBsAg sérico, la mayoría de los pacientes presentan un episodio de hepatitis aguda, que suele evolucionar de forma invariable y rápida hacia la cronicidad de modo que, en ausencia de tratamiento, puede desarrollarse una cirrosis en un período de tiempo tan corto como 1-2 años después del trasplante. La hepatitis colestásica fibrosante es una entidad específica del trasplante, caracterizada histológicamente por una extensa fibrosis periportal, colestasis y balonización hepatocitaria, asociadas a una respuesta inflamatoria escasa. Clínicamente, estos pacientes presentan una evolución rápidamente progresiva hacia la insuficiencia hepática.

PROFILAXIS DE LA REINFECCIÓN DEL INJERTO POR EL VHB

El riesgo de recidiva de la infección VHB post-trasplante es muy alto (80%-90%) cuando no se utilizan estrategias farmacológicas dirigidas a prevenirla. La inmunización pasiva, mediante la administración de gamma-globulina hiperinmune (GGHI) específica policlonal frente al VHB, constituye en la actualidad el tratamiento estándar para prevenir la recidiva de la infección VHB después del TH. En los últimos años, se han utilizado otros fármacos muy prometedores, como la lamivudina.

Medidas generales

Se ha sugerido que los corticoides podrían favorecer la recidiva de la hepatitis B post-TH, por lo que se recomienda su retirada precoz. Con las pautas inmunopresoras actuales, es posible retirar los corticoides en la mayoría de los casos dentro de los 6 primeros meses del trasplante, con escaso o nulo riesgo de provocar rechazo agudo.

Gammaglobulina hiperinmune (GGHI) específica policlonal antihepatitis B

Mecanismo de acción. La GGHI actúa neutralizando el HBSAg que recubre los viriones circulantes evitando, de esta forma, la entrada del virus en los hepatocitos.

Pautas de administración. Existen dos formulaciones de la GGHI antihepatitis B, una que se administra por vía intramuscular y otra de uso exclusivo por vía intravenosa, permitiendo la administración de dosis altas. Para ser eficaz, la GGHI debe administrarse probablemente de forma indefinida, con dosis suficientes para mantener los niveles de anti-HBs por encima de 100 UI/ml. Las pautas existentes son muy variables de unos centros a otros. Algunos centros recurren a la administración de dosis altas de GGHI por vía intravenosa mientras que otros utilizan dosis más bajas por vía intramuscular o una combinación de ambas. Aunque no existen estudios controlados comparando diferentes pautas y dosis de GGHI, los mejores resultados parecen obtenerse con la administración de dosis altas y fijas de GGHI por vía intravenosa de forma indefinida. Durante la fase anhepática, se administran 10.000 U iv, seguidas de 10.000 U iv al día durante los siguientes 6 días post-trasplante. A partir del 1º mes, se administran 10.000 U iv/mes durante el primer año. A partir de entonces, se pueden espaciar las dosis de GGHI (10.000 U iv) a cada 2-3 meses, intentando mantener niveles de anti-HBs predosis de al menos 100 UI/ml.

Resultados esperados. La eficacia de la GGHI se valora, en la práctica, mediante la determinación del HBSAg y del ADN-VHB en suero. Si estos marcadores siguen siendo negativos post-trasplante y esto se acompaña de normalidad de las pruebas bioquímicas y de la histología hepática, se con-

sidera que el fármaco ha sido eficaz en evitar la recidiva de la infección VHB en el injerto.

Efectos secundarios. El fármaco es, en general, bien tolerado. Al tratarse de un derivado proteico, la administración de GGHI puede provocar reacciones anafilácticas que, afortunadamente, son excepcionales. Como con todos los productos derivados del plasma, existe el riesgo, probablemente muy bajo, de transmisión viral, como el virus de la hepatitis C u otros virus todavía desconocidos.

Limitaciones. Un inconveniente importante de la GGHI es su alto coste cuando se utilizan pautas basadas en la administración de dosis altas por vía intravenosa. El uso prolongado de GGHI se asocia con la aparición de mutantes de escape, con mutaciones en la región del gen S que les permite escapar al efecto neutralizante de los anticuerpos anti-HBs. La principal limitación de la GGHI es su falta de eficacia en sujetos con replicación viral activa pre-trasplante. En estos casos, la administración aislada de gammaglobulina no resulta suficiente en la mayoría de los casos para prevenir la recidiva de la infección VHB, necesiéndose la administración pretrasplante de un fármaco con actividad antiviral, por ej. lamivudina, que permita negativizar el ADN-VHB sérico. Globalmente, la tasa de fracaso de la GGHI se sitúa entre 10% y 30%.

Lamivudina

Mecanismo de acción. La lamivudina es un análogo de nucleósido con gran actividad inhibitoria de la replicación del VHB. Posee una serie de ventajas frente a la GGHI, en particular la administración por vía oral y su menor coste.

Pauta de administración. La dosis habitual es 100 mg al día por vía oral, en una sola toma. Su eliminación se altera cuando existe insuficiencia renal moderada o importante, requiriéndose ajuste de dosis en estas circunstancias. La lamivudina se ha utilizado como único fármaco para prevenir la recidiva de la infección VHB, iniciándola unos meses antes del trasplante y prosiguiendo su administración post-trasplante.

Efectos secundarios. Es un fármaco muy bien tolerado, con escasos efectos secundarios. Deben controlarse los niveles séricos de creatinofosfokinasa (CPK), que se elevan en algunos pacientes.

Limitaciones. El principal inconveniente de la lamivudina es la aparición de resistencias tras su uso prolongado, en relación con la aparición de mutaciones en la región YMDD de la ADN-polimerasa. Aparecen a partir del 6º mes de tratamiento con una prevalencia entre 25% a 30%, incrementándose con la prolongación del tratamiento. La aparición de estas mutaciones

se asocia con repositivización del HBsAg (y del ADN-VHB sérico) y con hepatitis en el injerto. El desarrollo de mutaciones es más frecuente en los pacientes con un nivel alto de replicación viral antes del trasplante. Basándose en los datos disponibles en la actualidad, parece que la administración aislada de lamivudina, sin GGHI acompañante, es probablemente insuficiente como profilaxis de la infección VHB post-trasplante.

Lamivudina asociada a gammaglobulina hiperinmune específica anti-hepatitis B

La administración combinada de GGHI y lamivudina constituye la asociación más interesante en la actualidad por varios motivos. En primer lugar, permite reducir de forma importante la dosis de GGHI a administrar (1000-2000 u por vía i.m.) y, por lo tanto, su coste. Pero, sobre todo, la utilización combinada de estos dos fármacos parece reducir la tasa de aparición de mutaciones. En la actualidad, quedan por establecer diversos aspectos, tales como la dosis óptima de GGHI o el tiempo que este fármaco debe administrarse (indefinidamente frente a períodos cortos como 1-6 meses).

TRATAMIENTO ANTIVIRAL ANTES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

La presencia de replicación viral activa pretrasplante era considerada hasta hace poco tiempo una contraindicación absoluta al TH en la mayoría de los centros, debido al riesgo altísimo de recidiva de la infección post-trasplante. El interferón alfa es difícil de administrar a dosis plenas y efectivas en estos pacientes sin condicionar efectos secundarios graves. La introducción de la lamivudina ha provocado un cambio importante en las posibilidades de trasplante de este grupo de pacientes. La administración de este fármaco durante períodos cortos de tiempo (1-6 meses) permite negativizar el ADN-VHB sérico y la inclusión del paciente en lista de espera de trasplante hepático en una fase no virémica. Debe tenerse en cuenta que, al igual que ocurre cuando se administra como profilaxis de la infección VHB post-trasplante, existe riesgo de aparición de mutaciones a partir del 6º mes de tratamiento por lo que el tiempo estimado de permanencia en lista de espera de trasplante debe ser un factor a considerar a la hora de establecer el inicio del tratamiento. La aparición de mutaciones se asocia con repositivización del ADN-VHB sérico y obliga a retirar al paciente de la lista de espera.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B RECURRENTE

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la hepatitis B post-trasplante suele ser difícil debido al alto nivel de replicación viral presente en estos pacien-

tes, al tratamiento inmunosupresor asociado y a la rápida evolución de la hepatitis B después del trasplante hepático.

Interferón alfa. En contraste con los numerosos estudios disponibles en los sujetos inmunocompetentes, apenas existe experiencia con el uso del interferón alfa en el tratamiento de la hepatitis B post-trasplante.

Pauta de administración. En el paciente inmunocompetente, las dosis habituales son 5 millones de unidades (mu) diarios o 10 mu 3 días a la semana durante 4-6 meses. En el paciente trasplantado, se han utilizado dosis menores, 3 mu 3 días a la semana durante 4-6 meses.

Resultados esperados. En los pacientes que responden, la administración de interferón se acompaña de una negativización del ADN-VHB sérico, determinado por técnicas cuantitativas convencionales, en 25-30% de los casos. En ocasiones, esto se acompaña de negativización del HBeAg y, excepcionalmente, de desaparición del HBsAg.

Efectos secundarios. La administración de interferón alfa se ha asociado, debido a su capacidad inmunoestimulante, con el desarrollo de rechazo agudo y crónico, hecho no confirmado en todos los estudios. Véanse también los capítulos hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (capítulo 4) y hepatitis crónica por virus de la hepatitis B (capítulo 2).

Análogos de nucleósidos. Constituyen los fármacos más prometedores en el tratamiento de la hepatitis B post-trasplante. Poseen una serie de ventajas frente al interferón como la posibilidad de administración por vía oral, ausencia de efectos sobre el sistema inmunitario, su potente efecto antiviral y escasos efectos secundarios.

Ganciclovir. Fue el primer análogo nucleósido utilizado en el tratamiento de la hepatitis B post-trasplante. Su potencia inhibidora del VHB es menor que la de la lamivudina. Se ha utilizado a dosis de 5 mg/Kg peso dos veces al día, por vía iv, durante períodos variables de tiempo, entre 3 y 12 meses. La dosis debe modificarse según el grado de función renal. Su principal efecto secundario es la neutropenia. Las principales limitaciones del ganciclovir son su modesta potencia antiviral y la necesidad de administrarlo por vía parenteral. La formulación oral, recientemente introducida, tiene una biodisponibilidad muy baja por lo que es muy poco probable que tenga alguna utilidad en el tratamiento de la hepatitis B post-trasplante, con la posible excepción de su uso en combinación con otros fármacos antivirales. La dosis es 1 gramo cada 8 horas.

Famciclovir. Famciclovir, forma oral del penciclovir, es un análogo nucleósido que inhibe la ADN-polimerasa. La dosis habitual es 500 mg v.o., cada 8 horas, requiriéndose ajuste en caso de insuficiencia renal. Este fármaco suprime la replicación del VHB con menos rapidez y potencia que la

lamivudina, por lo que la seroconversión del HBeAg es menos frecuente. Se han descrito la aparición de resistencias, que se asocian con mutaciones en el residuo 528 de la ADN-polimerasa. Debido a esto, no tiene utilidad en el tratamiento de los pacientes con resistencia a lamivudina.

Lamivudina. Es el más interesante de los análogos de nucleósidos disponibles actualmente.

Pauta de administración. La dosis a administrar es 100 mg al día por vía oral, en una sola dosis. La duración óptima del tratamiento no está establecida, debiendo ser como mínimo de 1 año.

Resultados esperados. En los pacientes con hepatitis crónica B post-trasplante, la administración durante 1 año induce negativización del ADN-VHB sérico en 60% de los casos, negativización del HBeAg en 30% y desaparición del HBsAg en 5% de los pacientes. Las transaminasas se normalizan en 70% de los casos. En los pacientes con respuesta virológica (negativización del ADN-VHB sérico por técnicas convencionales), se constata una mejoría de la actividad inflamatoria en la biopsia hepática realizada al cabo de 1 año de tratamiento.

Limitaciones. La principal limitación de la lamivudina es el desarrollo de mutaciones cuya prevalencia alcanza el 30% tras 1 año de tratamiento, aumentando con la prolongación del tratamiento. El manejo óptimo de los pacientes que desarrollan mutaciones no está definido en la actualidad. En principio, se aconseja mantener el fármaco, pues el desarrollo de mutaciones no parece acompañarse de deterioro clínico o histológico en la mayoría de los casos. Sin embargo, si la situación clínica empeora, debe suspenderse la lamivudina o combinar ésta con otro agente antiviral (adefovir) o con interferón alfa. Se ha sugerido que el tratamiento combinado con dos fármacos antivirales desde el primer momento podría reducir la incidencia de mutaciones a largo plazo, de forma similar a lo observado en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No existen, por el momento, estudios clínicos que confirmen esta hipótesis.

Adefovir. Es un análogo nucleótido con actividad *in vitro* frente a las cepas resistentes a la lamivudina y al famciclovir y con actividad *in vivo* e *in vitro* frente al VHB salvaje. Se ha utilizado en algunos pacientes trasplantados con resistencia a la lamivudina con éxito. Hasta el momento, no se han descrito mutaciones ni resistencia fenotípica asociados a este fármaco. No existen estudios que valoren su eficacia y seguridad a largo plazo.

Retrasplante

En ocasiones, la hepatitis B post-TH evoluciona hacia la cirrosis y a la insuficiencia hepática siendo el retrasplante la única opción terapéutica posible. Es necesario que el paciente no esté virémico en el momento del

trasplante hepático. Ello implicará la administración de lamivudina pre-trasplante durante el tiempo necesario para negativizar el ADN-VHB sérico. Post-trasplante, la pauta de profilaxis debe incluir, además de lamivudina, GGHI a dosis altas.

HEPATITIS B DE NOVO

Es la que aparece en pacientes sin evidencia de infección por el VHB antes del trasplante. Su prevalencia es variable, oscilando entre 2% y 8%. En la actualidad, la mayoría de las hepatitis B *de novo* están en relación con el donante. Se ha demostrado que los receptores de TH que reciben un hígado de un donante HBsAg-negativo pero anti-HBc-positivo tienen un riesgo aumentado de adquirir una hepatitis B *de novo*. La detección de ADN-VHB por técnicas muy sensibles en el hígado de estos donantes anti-HBc-positivos explica su capacidad para transmitir hepatitis B. En nuestro medio, esta situación adquiere una relevancia especial, ya que la prevalencia de positividad del anti-HBc entre los donantes de órganos es del 12% (25% en los donantes de >60 años). El estado serológico del receptor frente al VHB en el momento del TH constituye el factor predictivo más importante del riesgo de adquisición de hepatitis B *de novo* a partir de un donante anti-HBc positivo. El riesgo es prácticamente nulo si el receptor es anti-HBs-positivo pre-TH. Por contra, la tasa de adquisición de hepatitis B *de novo* es 50%-70% si el receptor carece de marcadores serológicos de exposición previa al VHB (anti-HBs o anti-HBc). En los receptores con anti-HBc positivo aislado, el riesgo, aunque muy bajo (10%), no es nulo.

La historia natural de la hepatitis B *de novo* es, en general, más benigna que la de la hepatitis B recurrente si bien se han descrito casos con evolución rápida hacia la cirrosis o hacia la IHAG.

PROFILAXIS DE LA HEPATITIS B DE NOVO

Vacuna de la hepatitis B. Dado que el riesgo de adquirir una hepatitis B *de novo* es mayor en los pacientes anti-HBs-negativos antes del TH, la estrategia profiláctica más lógica consiste en la vacunación de todos los candidatos potenciales a TH que no tengan anti-HBs detectable. Desafortunadamente, el porcentaje de pacientes con respuesta a la vacuna (título de anti-HBs al mes de la última dosis >10 mU/ml), utilizando incluso pautas rápidas con dosis dobles de lo habitual (40 mg por vía i.m. al día 0, al mes y a los dos meses) no supera el 40%. Este porcentaje es más alto en los pacientes con hepatopatías colestásicas. En los no respondedores, la repetición de la pauta de vacunación, a la misma dosis y plazos que la primera vez, consigue incrementar un poco la tasa de respuesta. A pesar de los resultados poco satisfactorios, debe seguir recomendándose la vacunación frente a la hepatitis B en los candidatos potenciales a TH que sean anti-HBs-negativos.

Determinación del anti-HBc en el donante de órganos. Dado que la mayoría de las infecciones VHB *de novo* están en relación con la presencia de anti-HBc en el donante, el principal paso para reducir la tasa de infección VHB *de novo* consiste en determinar este marcador en todo donante de órganos. La determinación del anti-HBc en el donante no es todavía obligatoria en España, si bien un número cada vez mayor de centros están realizándola. Conocidos el anti-HBc del donante y el estado serológico VHB de los receptores en lista de espera de TH, se pueden establecer estrategias antes del TH que permitan un aprovechamiento óptimo de los donantes anti-HBc-positivos con, al mismo tiempo, escaso o nulo riesgo de transmisión de hepatitis B *de novo*: 1) El donante anti-HBc-positivo debe ser dirigido, en primer lugar, al receptor anti-HBs-positivo, no requiriéndose en estos casos medidas adicionales; 2) Si no existen receptores anti-HBs-positivos en la lista de espera, estos donantes deben dirigirse al receptor con positividad del anti-HBc de forma aislada (sin anti-HBs asociado), que tienen un riesgo muy bajo de adquirir hepatitis B *de novo* cuando reciben un hígado de un donante anti-HBc-positivo. En estos casos, la pauta a seguir post-TH no está bien establecida, existiendo dos opciones: a) Realizar controles serológicos periódicos post-TH (p.e. cada 6 meses) para detectar precozmente el desarrollo de hepatitis B y poder establecer un tratamiento antivírico lo antes posible; b) Administrar una pauta de profilaxis a todos estos receptores con lo que probablemente estaríamos tratando a un gran número de pacientes que, en realidad, no van a desarrollar infección VHB *de novo*; 3) Si en la lista de espera no hay receptores con marcadores serológicos de exposición previa al VHB, los hígados de donantes anti-HBc-positivos sólo deberían ser dirigidos a receptores que necesiten con urgencia un TH, previo consentimiento informado del paciente. En estos casos, es obligado establecer alguna estrategia farmacológica de prevención de la infección VHB, tal como la administración de GGHI a dosis bajas o lamivudina o una combinación de ambos fármacos. El tiempo que debería prolongarse el tratamiento no está establecido.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B DE NOVO

Lo referido al tratamiento de la hepatitis B recurrente es aplicable a la hepatitis B *de novo*. Debe destacarse, sin embargo, que si el tratamiento con lamivudina se inicia precozmente, las tasas de seroconversión del HBeAg y de negativización del HBsAg son superiores a las obtenidas en la hepatitis B recurrente. Desafortunadamente, la prevalencia de resistencia a la lamivudina es similar a la observada en la hepatitis B recurrente.

RESUMEN

- Hepatitis B recurrente.

Profilaxis. La administración de gammaglobulina hiperinmune específica policlonal antihepatitis B a dosis altas de forma indefinida es el estándar en la actualidad. La combinación de lamivudina y gammaglobulina a dosis bajas probablemente lo sea en el futuro inmediato.

Tratamiento. Lamivudina 100 mg (1 comp) al día por vía oral. La duración del tratamiento está por definir, siendo como mínimo de 1 año. El manejo óptimo de los pacientes que desarrollan mutaciones no está bien establecido.

Tratamiento antiviral pre-trasplante. En los pacientes con replicación viral activa pre-trasplante, el tratamiento con lamivudina durante un período corto de tiempo, induce una negativización del ADN-VHB sérico, posibilitando la inclusión de estos pacientes en lista de espera.

- Hepatitis B *de novo*.

Profilaxis. Administrar vacuna de la hepatitis B (pauta rápida y dosis doble) a todo candidato potencial de TH. Determinación del HBcAc en todo donante de órganos. Reservar los donantes anti-HBc-positivos para los receptores que sean anti-HBs-positivos o anti-HBc-positivos.

BIBLIOGRAFÍA

Angus PW, McCaughan G, Gane EJ et al. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B. *Liver Transplant* 2000; 6: 429-433.

Crespo J, Fábrega E, Casfont F et al. Severe clinical course of de novo hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1999; 5: 175-183.

Dickson RC, Everhart JE, Lake JR et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1997; 113: 1668-1674.

Grellier L, Mutimer D, Ahmed M et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1212-1215.

Ishitani M, McGory RW, Dickson R et al. Retransplantation of patients with severe posttransplant hepatitis B in the first allograft. *Transplantation* 1997; 64: 410-414.

Perrillo R, Rakela J, Dienstag J et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 29: 1581-1586.

Perrillo R, Schiff E, Yoshida E et al. Adefovir Dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000; 32: 129-134.

Prieto M, Gómez MD, Berenguer 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 Transplant* (aceptado para publicación).

Roche B, Samuel D, Gigou M et al. Long-term ganciclovir therapy for hepatitis B virus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1999; 31: 584-592.

Samuel D, Muller R, Alexander G et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-1847.

Terrault NA, Combs C, Ferrell L et al. Interferon alfa for recurrent Hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1996; 2: 132-138.

Terrault NA, Zhou S, Combs C et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B Immunoglobulin. *Hepatology* 1996; 24: 1327-1333.