

Tratamiento antiviral y profilaxis de la cirrosis asociada a hepatitis B antes y después del trasplante hepático

M. Buti

Servicio de Hepatología-Medicina Interna. Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) representa un importante problema de salud pública en todo el mundo. En fases avanzadas de la infección, los pacientes con hepatitis crónica B pueden desarrollar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, y la cirrosis descompensada y el carcinoma hepatocelular son las causas más frecuentes de fallecimiento¹. La supervivencia de los pacientes con cirrosis descompensada por el VHB es muy baja, de alrededor del 5% a los 5 años, comparada con el 84% para los pacientes con cirrosis compensada. El único tratamiento curativo para estos pacientes es el trasplante hepático (TH) y, en nuestro medio, la cirrosis hepática descompensada por el VHB es la segunda causa de TH de origen viral².

Los factores que se asocian a una progresión más rápida de la enfermedad hepática son la edad superior a 40 años, las cifras de bilirrubina, la presencia de ascitis y la replicación viral. Los pacientes con mayor grado de replicación viral son los que presentan una progresión más rápida de la enfermedad hepática. También existe una estrecha relación entre la replicación viral antes del trasplante y el riesgo de reinfección del injerto. Otros factores asociados a una evolución más rápida de la enfermedad hepática son el alcohol, la coinfección por el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis delta y el virus de la inmunodeficiencia humana, y los tratamientos inmunodepresores¹. Los tratamientos antivirales en los pacientes con cirrosis hepática, además de inhibir la replicación viral, permiten un mejor control de la enfermedad hepática, posibilitan el TH en pacientes con replicación viral activa y evitan o eliminan el riesgo de reinfección del injerto tras el TH². En definitiva, los nuevos tratamientos antivirales, especialmente los análogos de los nucleótidos, han cambiado la esperanza de vida de los pacientes con cirrosis hepática asociada al VHB.

Es bien conocido que el grado de replicación del VHB tiene un impacto evidente sobre la historia natural de la cirrosis por dicho virus tanto compensada como descompensada, y es lógico prever que el tratamiento antiviral contribuya a frenar la progresión de la enfermedad, reducir la lesión hepática y mejorar la evolución de estos pacientes. La supresión de la replicación del VHB puede hacerse con distintos antivirales, pero en los pacientes con enfermedad hepática avanzada su utilización debe valorarse específicamente.

PACIENTES CANDIDATOS A TRATAMIENTO ANTIVIRAL

En las reuniones de consenso europea y americana sobre hepatitis B se recomendó el tratamiento antiviral para los pacientes con valores séricos de ADN del VHB superiores a 10⁵ copias/ml^{3,4}. Sin embargo, actualmente algunos clínicos recomiendan, en pacientes con cirrosis hepática, iniciar tratamiento con cifras inferiores (de 10⁴ copias/ml) e incluso en todos los pacientes con cirrosis descompensada por el VHB, independientemente del grado de replicación viral⁵. Ello se debe a que muchos de estos pacientes, especialmente los que presentan anticuerpos frente al antígeno e de la hepatitis B, experimentan importantes fluctuaciones en los valores de replicación viral y, además, a las limitaciones de las técnicas para la medición de las concentraciones del ADN del VHB.

TRATAMIENTOS ANTIVIRALES PARA LA CIRROSIS POR EL VHB DESCOMPENSADA

Interferón alfa

El interferón habitualmente está contraindicado en los pacientes con cirrosis por el VHB descompensada, ya que puede inducir complicaciones graves. Hace años se administraba a dosis bajas, cuando no existían otros antivirales eficaces, y su uso estaba limitado por el riesgo de infecciones bacterianas potencialmente graves asociadas a la

Correspondencia: Dra. M. Buti.
Servicio de Hepatología. Hospital General Universitari Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: mbuti@vhebron.net

TABLA I. La lamivudina en la cirrosis hepática por el virus de la hepatitis B descompensada

Estudio (año)	N.º de casos	Dosis (mg)	Duración (meses)	Supervivencia (%)	Trasplantados (%)
Villeneuve et al ¹⁰ (2000)	35	100 o 150	19	70	20
Perrillo et al ⁹ (2001)	27	100	26	96	61
Yao (2000)	13	100	15	100	15
Kapoor (2000)	18	150	17,9	100	0
Yao et al (2001) ¹¹	23	150	13	100	35
Fontana et al (2002) ¹²	162	100	16	83	56

neutropenia inducida por el interferón. Además, el interferón puede en ocasiones provocar un aumento de las transaminasas y un deterioro de la enfermedad hepática³.

Lamivudina

La lamivudina es un análogo de los nucleósidos de administración oral que actúa inhibiendo la replicación del VHB. La dosis habitual es de 100 mg al día y, dado que se elimina por vía renal, debe ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal. La tolerancia al tratamiento es excelente, y carece de efectos adversos. La administración de lamivudina produce una reducción rápida de los valores séricos del ADN del VHB, que llegan a ser indetectables por técnicas cualitativas. La supresión de la replicación del VHB inducida por lamivudina puede mejorar o estabilizar la función hepática e incluso a veces evitar la necesidad de un TH (tabla I)⁵⁻¹². Esta mejoría clínica y de función hepática suele ocurrir en alrededor del 60% de los pacientes tratados, pero de forma característica tarda entre 3 y 6 meses en observarse, por lo que su eficacia es limitada en los pacientes que se encuentran en una fase muy avanzada de la enfermedad. De hecho, la mayoría de los fallecimientos ocurren en los pacientes con una situación clínica más grave durante los primeros 6 meses de tratamiento con lamivudina, por lo que se recomienda empezarlo lo antes posible¹².

El inconveniente principal de la lamivudina y su mayor limitación es el desarrollo de resistencias al fármaco, que aparecen a medida que aumenta el tiempo de tratamiento. Las resistencias a la lamivudina están relacionadas con la aparición de mutaciones en la región YMDD del gen de la polimerasa del VHB, región donde la lamivudina actúa⁷⁻¹⁰. Las resistencias a la lamivudina, cuya tasa de aparición es de alrededor del 10-20%, se manifiestan clínicamente por la elevación de los valores de las transaminasas y la reaparición del ADN sérico del VHB^{4,5}. Mediante técnicas de secuenciación o Inno-Lipa puede caracterizarse el tipo de resistencia a la lamivudina. En la mayoría de los pacientes, el desarrollo de resistencia a la lamivudina no se acompaña de efectos nocivos. Sin embargo, en algunos casos de enfermedad hepática avanzada se puede producir una descompensación de ésta que puede ser fatal. La monitorización periódica por métodos genotípicos es útil en los pacientes con cirrosis descompensada, ya que permite iniciar tempranamente el tratamiento con otros fármacos antivirales activos contra las cepas del VHB resistentes a la lamivudina.

Adefovir

El adefovir dipivoxil es un análogo nucleótido potente capaz de inhibir la replicación del VHB tanto de las cepas salvajes como de las resistentes a la lamivudina. La dosis habitual es de 10 mg/día por vía oral y, como en el caso de la lamivudina, debe ajustarse a la función renal del paciente, ya que se excreta por el riñón¹³.

La experiencia más amplia con adefovir en la cirrosis descompensada se ha obtenido en pacientes tratados con lamivudina que han desarrollado resistencia a ella. En estos casos, la combinación de adefovir y lamivudina logra reinhibir la replicación viral en más del 80% de los pacientes y normaliza las transaminasas en el 79%¹⁴. El estado de Child-Pugh-Turcotte se estabilizó en la mayoría de los pacientes y algunos pudieron ser de la lista de TH debido a la gran mejoría observada. El perfil de seguridad del fármaco fue bueno. La tasa de supervivencia tras un año de tratamiento fue superior al 80% y se observó un aumento de la creatinina sérica en el 12% de los pacientes. Existen escasos datos acerca de la administración de adefovir como primer tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada. Una ventaja importante del adefovir sobre la lamivudina es que el desarrollo de resistencia es muy bajo y aparece tardíamente, a los 2-3 años de iniciado el tratamiento (el 2 y el 4% a los 2 y 3 años de tratamiento, respectivamente). Las mutaciones que se observan son la N236T y la A181V, que son sensibles a la lamivudina.

Elección y duración del tratamiento

La elección entre los diversos fármacos debe hacerse mediante criterios clínicos, valorando las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos. En la actualidad, los 2 que pueden considerarse como primer tratamiento en este grupo de pacientes son la lamivudina y el adefovir. La duración del tratamiento antiviral debe ser indefinida incluso en los pacientes en los que la función hepática mejora de forma importante, y es aconsejable tratar a todos los pacientes en lista de TH aunque presenten muy baja replicación viral.

TRATAMIENTO ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

La cirrosis por el VHB es, en la actualidad, una indicación plenamente aceptada de TH y representa aproxima-

TABLA II. Profilaxis con gammaglobulina hiperinmune (GGHI) más lamivudina (L) después del trasplante hepático (TH)

Estudio (año)	Nº de casos	ADN- VHB + PreLam	ADN-VHB + TH	TH	Tratamiento pre-TH (M)	Profilaxis post-TH	Recurrencia del VHB	Meses de seguimiento
Markowitz et al ¹⁵ (1998)	14	5	1	14	L (3)	L + GGHI i.v.	0	13
Yao (1999)	10	9	2	10	L (8,6)	L + GGHI i.m.	10%	15
Yoshida et al ¹⁶ (1999)	7	4	0	7	L (NA)	L + GGHI i.m.	0	17
Agnus et al ¹⁷ (2000)	37	36	NA	37	L (3,2)	L + GGHI i.m.	2,7%	18
Marzano (2001)	33	26	0	26	L (4,6)	L + GGHI i.v.	4%	30
McCaughan (1999)	9	9	NA	9	0	L + GGHI i.m.	0	17
Rosenau (2001)	21	11	5	21	L (4,6)	L + GGHI i.v.	9,5%	21
Buti (2001)	41	25	17	29	L (4,6)	L + GGHI i.m.	0%	18
Han (2001)	59	NA	NA	59	L (NA)	L + GGHI i.v.	0	15

NA: no aplicable; i.v.: vía intravenosa; i.m.: vía intramuscular.

damente el 7-10% de los realizados en España. La supervivencia post-TH de los pacientes con cirrosis por el VHB es excelente, debido al desarrollo de estrategias farmacológicas muy efectivas tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la hepatitis B recurrente.

El riesgo de recidiva de la infección por el VHB después del TH está relacionado con el grado de replicación del VHB antes y en el momento del trasplante. En ausencia de profilaxis, los pacientes con replicación viral activa en el momento del TH eran los que tenían un riesgo más elevado de recidiva de la infección, superior al 80%. Por el contrario, los pacientes con coinfección por el virus delta y aquellos con hepatitis fulminante por el VHB tenían el riesgo más bajo de reinfección, del 32 y el 17%, respectivamente.

La prevención o profilaxis de la infección por el VHB debe iniciarse antes del TH, con la administración de fármacos antivirales que negativicen el ADN del VHB, y continuarse después del trasplante para evitar la reinfección del injerto.

Los fármacos que se utilizan para negativizar el ADN del VHB son la lamivudina o el adefovir. La experiencia es más amplia con la lamivudina. Este fármaco supuso un avance importante en el tratamiento de estos pacientes, ya que permitió incluir en lista y trasplantar a pacientes con replicación viral activa. La lamivudina inhibe rápida e intensamente la replicación del VHB, pero su uso está limitado por el desarrollo de resistencias⁸⁻¹². Además, se ha visto que como único fármaco es insuficiente para evitar la reinfección del injerto, ya que se ha observado que en algunos pacientes su administración durante tiempo prolongado se asocia a la aparición de mutaciones en la región YMDD y, finalmente, a desarrollo de resistencias. El adefovir es de gran utilidad para el rescate de estos pacientes¹⁴.

La profilaxis postrasplante debe hacerse con la administración conjunta de gammaglobulina hiperinmune (GGHI) policlonal antihepatitis B y lamivudina. La administración aislada de gammaglobulina es insuficiente, ya que se asocia a un riesgo de reinfección del 30%, especialmente en pacientes con replicación viral antes del TH¹⁵⁻¹⁸. Aunque no existe una pauta universalmente aceptada, la estrategia más extendida consiste en la administración de dosis altas (5.000-10.000 U) por vía intravenosa durante la fase anhepática, diariamente durante la primera semana postrasplante y, después, semanalmente. A partir del pri-

mer mes post-TH algunos grupos administran una dosis fija mensual de GGHI intravenosa o intramuscular, mientras que otros establecen la frecuencia de administración según los títulos de anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB previos a la dosis de GGHI. La lamivudina debe administrarse a dosis de 100 mg al día¹⁸. Ésta es la pauta más eficaz para prevenir la recidiva de la infección por el VHB post-TH, con tasas de hepatitis B recurrente inferiores al 10% (tabla II). La asociación de ambos fármacos permite reducir la dosis de GGHI y, por tanto, es la estrategia con una mejor relación coste-efectividad.

Existen todavía aspectos importantes por dilucidar, como, por ejemplo, definir la duración y la dosis óptima de GGHI después del TH. Además, la amplia utilización de lamivudina en pacientes con cirrosis por el VHB descompensada va a condicionar en un futuro un aumento de los candidatos a TH con resistencia a la lamivudina que deberán tratarse con otros fármacos como el adefovir. En estos pacientes, la estrategia más lógica después del TH sería la administración de GGHI y adefovir.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

La infección por el VHB post-TH puede deberse a la reinfección del injerto por el VHB. Es lo que se denomina hepatitis B recurrente y se produce cuando la profilaxis de la infección por el VHB después del TH fracasa, o con una infección *de novo* por el VHB¹⁹. A diferencia de lo que ocurre en la población inmunocompetente, la hepatitis aguda B post-TH evoluciona casi de manera invariable hacia la cronicidad y característicamente de forma más rápida y agresiva, de modo que puede desarrollarse una cirrosis hepática en un período de tiempo tan corto como uno o 2 años. Este comportamiento agresivo de la hepatitis B post-TH se debe al tratamiento inmunodepresor para la prevención del rechazo.

Los trasplantados hepáticos con hepatitis B recurrente constituyen un grupo heterogéneo de pacientes que han sido o están siendo tratados con diversos fármacos antivirales como el interferón, la lamivudina, el famciclovir, el adefovir, etc. Se caracterizan por presentar cifras séricas del ADN del VHB más elevadas y lesiones hepáticas activas. Las opciones terapéuticas en estos casos deben indi-

vidualizarse y se basan en la administración de lamivudina, adefovir o ambos fármacos, bien de forma secuencial o combinados. En estos pacientes, el tratamiento combinado con lamivudina y adefovir parece más atractivo, ya que disminuye el riesgo de desarrollo de mutaciones, y en estos casos en que existe un riesgo alto de pérdida del injerto por el VHB es importante lograr una rápida y eficaz inhibición en la replicación viral.

CONCLUSIONES

En resumen, los nuevos tratamientos antivirales han modificado la situación de los pacientes con hepatitis B durante los períodos pre y post-TH. No sólo han contribuido a inhibir la replicación viral antes del trasplante, lo que ha permitido frenar la progresión de la enfermedad y en algunos casos retrasar o evitar los TH, sino que también, administrados conjuntamente con GGHI después del trasplante, han disminuido drásticamente el riesgo de reinfección del injerto, con la consiguiente disminución de la morbilidad y mortalidad asociadas al TH.

BIBLIOGRAFÍA

- Fontana RJ. Management of patients with decompensated HBV cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2003;23:89-100.
- Roche B, Samuel D. Liver transplantation for hepatitis B virus-related liver disease: indications, prevention of recurrence and results. *J Hepatol* 2003;39:S181-S9.
- Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-53.
- The EASL Jury. EASL International Conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:S3-S25.
- Keeffe EB, Dietrich DT, Han SHB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:87-106.
- Bain VG, Kneteman NM, Ma MM, Gufreund K, Shapiro JA, Fischer K, et al. Efficacy of lamivudine in chronic hepatitis B patients with active viral replication and decompensated cirrhosis undergoing liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1456-62.
- Grellier L, Mutimer D, Ahmed DM, Brown D, Burroughs A, Rolles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1212-5.
- Mutimer D, Dusheiko G, Barret C, Grellier L, Ahmed M, Anshuetz G, et al. Lamivudine without HBIG for the prevention of graft reinfection by Hepatitis B: Long-term follow-up. *Transplantation* 2000;70:809-15.
- Perrillo R, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. Multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-32.
- Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Layrargues GP, Fenyves D, Bilodeau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207-10.
- Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass N. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating Hepatitis B infection awaiting for liver transplantation. A comparative study using matched, untreated cohorts. *Hepatology* 2001;34:411-6.
- Fontana RJ, Hamm HL, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719-26.
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-16.
- Schiff ER, Lai C-L, Hadziyannis S, Neuhaus P, et al. Adefovir therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-27.
- Markovitz JS, Martin 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.
- Yoshida EM, Erb SR, Partovi N, Scudamore CH, Chung SW, Frigehetto L, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune-globulin. *Liver Transplant Surg* 1999;5:520-5.
- Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, Crawford DHG, Harley H, and the Australasian Liver transplant study group. Combination low dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post transplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000;6:429-33.
- Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, 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 virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;38:811-7.
- Terrault NA. Treatment of recurrent hepatitis B infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002;8:S74-S81.