

Profilaxis de la hepatitis B después de trasplante hepático y tratamiento de la recidiva

M. Prieto, V. Aguilera y M. Berenguer

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

INTRODUCCIÓN

La hepatopatía relacionada con el virus de la hepatitis B (VHB) representa 5-10% de las indicaciones de trasplante hepático (TH). La supervivencia a largo plazo está en relación sobre todo con la reinfección del injerto por el VHB y con la progresión de la hepatitis B recurrente en los casos en los que la profilaxis ha fracasado. En ausencia de profilaxis, el riesgo de reinfección del injerto por el VHB se aproxima al 80% y depende, sobre todo, del grado de replicación del VHB en el momento del TH¹. En el pasado, la hepatitis B recurrente se asociaba con una evolución rápidamente progresiva que conducía con frecuencia a la pérdida del injerto o al fallecimiento y era la causa principal de la menor supervivencia post-TH de estos pacientes en comparación con los trasplantados por otras etiologías. De hecho, durante años la hepatopatía relacionada con el VHB llegó a ser considerada una contraindicación absoluta en muchos centros de TH. La situación ha cambiado en los últimos años gracias a la aparición de fármacos muy efectivos tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la hepatitis recurrente. En un estudio reciente, los resultados del TH en 206 pacientes europeos con cirrosis VHB que recibieron una profilaxis adecuada, basada en la administración indefinida de gammaglobulina hiperinmune (GGHI) antihepatitis B, fueron similares a los de otras indicaciones de TH con una tasa de supervivencia post-TH al 1.º, 5.º y 10.º año de 91%, 81% y 73%, respectivamente².

PROFILAXIS DE LA HEPATITIS B RECURRENTE

Tratamiento antiviral pre-TH

La presencia de replicación viral en el momento del TH se asocia con un riesgo muy alto de fracaso de la profila-

xis. Por esta razón, hasta hace pocos años, la presencia de replicación viral (valorada mediante técnicas de hibridación cuyo límite de detección era $\sim 10^5$ copias/ml) constituía una contraindicación absoluta al TH. En la actualidad, los pacientes con replicación viral pueden ser trasplantados pues existen fármacos antivirales eficaces y seguros que permiten reducir la carga viral antes del TH a niveles $< 10^{2,3}$ copias/ml. El fármaco antiviral ideal en los pacientes con cirrosis descompensada por el VHB es aquel con una actividad antiviral potente y rápida que no induzca deterioro de la función hepática.

Lamivudina

Lamivudina es bien tolerada en los pacientes con cirrosis descompensada por el VHB, en los que consigue negativización del ADN-VHB sérico en 60-100% de los casos tras 2-3 meses de tratamiento³. Su principal limitación es la aparición de mutaciones en la región YMDD del gen de la polimerasa con una incidencia de 15-20% por año en los candidatos a TH. Además de la respuesta virológica, la administración de lamivudina puede asociarse con mejoría clínica y analítica que no suele evidenciarse hasta transcurridos al menos 6 meses de tratamiento.

Adefovir

Adefovir es un análogo nucleótido con actividad tanto frente a las cepas salvajes del VHB como a las resistentes a lamivudina. En un estudio multicéntrico⁴ en el que 128 pacientes con cirrosis descompensada por el VHB y resistencia a lamivudina de Europa y EE.UU. fueron tratados con adefovir, este fármaco logró reducción del ADN-VHB a niveles indetectables en 81% de los casos que completaron al menos 48 semanas de tratamiento, normalización de las transaminasas en 76% y mejoría o estabilización del estadio Child-Pugh en 92% de los pacientes. Como ocurría con lamivudina, esta mejoría clínica no se evidencia hasta transcurridos al menos 6 meses de tratamiento. Se han descrito resistencias a adefovir, que son más tardías y menos frecuentes (2% a los 2 años y 18% a los 4 años) que con la-

Correspondencia: Dr. M. Prieto.
Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: prieto_mar@gva.es

mivudina y, además, son sensibles a este último fármaco. No existen datos en la literatura sobre la eficacia de adefovir utilizado como primer fármaco en los pacientes con cirrosis descompensada por el VHB, pero es razonable pensar que los resultados sean al menos comparables a los observados en pacientes con resistencia a lamivudina.

La elección de lamivudina o adefovir en los pacientes con cirrosis descompensada por el VHB dependería de la existencia de resistencia a lamivudina y del tiempo estimado en lista de espera de TH. En pacientes sin resistencia a lamivudina, si se prevé que el TH va a poder realizarse antes de 6-12 meses, lamivudina sería el fármaco de elección porque la supresión de la replicación del VHB inducida por este fármaco es más rápida, por su menor coste y por la ausencia de nefrotoxicidad. En cambio, si el tiempo en la lista de espera se prevé prolongado (más de 1 año), adefovir sería el fármaco a utilizar como primera opción por su menor tasa de resistencias. En los pacientes con resistencia a lamivudina, adefovir es el fármaco de elección, con entecavir y tenofovir como opciones en el futuro. Con independencia del fármaco utilizado, es necesaria una monitorización periódica de la respuesta viral con métodos cuantitativos sensibles a fin de detectar lo antes posible la aparición de cepas resistentes e instituir un tratamiento de rescate.

Entecavir y tenofovir

En el momento actual, no existe experiencia respecto a la utilización de entecavir en los pacientes con cirrosis descompensada por el VHB, pero es de esperar que este fármaco sea utilizado en esta población una vez esté disponible. La experiencia con tenofovir está limitada sobre todo a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los que este fármaco podría ser el de elección.

Recomendaciones

1. Lamivudina y adefovir son actualmente fármacos de elección en los pacientes con cirrosis descompensada candidatos a TH (gr.: III-B).
2. En los pacientes con cirrosis descompensada y resistencia a lamivudina, adefovir es el fármaco de elección (gr.: III-A).

Profilaxis post-TH inicial

Gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B en monoterapia

La profilaxis con GGHI antihepatitis B en monoterapia constituyó hasta la introducción de los análogos nucleós(t)idos el método de referencia en la profilaxis de la hepatitis B recurrente⁵. En 1987, el grupo de Hannover⁶ mostró que la administración de GGHI durante un mínimo de 6 meses post-TH manteniendo unos títulos predosis de anti-HBs > 100 UI/l era eficaz en la prevención de

la reinfección del injerto por el VHB. Estos resultados iniciales fueron confirmados por un estudio multicéntrico europeo¹, en el que se demostró que la administración de GGHI durante al menos 6 meses se asociaba con una reducción importante de la tasa de hepatitis B recurrente (33% vs. 75%), en comparación con los pacientes que no recibieron GGHI o lo hicieron durante un período de < 6 meses post-TH. Sin embargo, la eficacia de la profilaxis con GGHI aislada no es la misma en todos los pacientes con hepatitis B. A pesar de la administración de GGHI, aparece hepatitis B recurrente en 30-40% de los pacientes con cirrosis VHB sin replicación viral en el momento del TH y en 70-95% de los pacientes con replicación viral^{5,7}. En este último grupo, la tasa de hepatitis B recurrente se puede reducir con la utilización de dosis mayores de GGHI y el mantenimiento de títulos predosis de anti-HBs > 500 UI/l⁸. En los estudios que utilizan dosis más altas de GGHI y títulos predosis > 500 UI/l, la tasa de hepatitis B recurrente es 0-15% en los pacientes sin replicación viral y 16-35% en los pacientes con replicación viral⁷.

Existen dos tipos de protocolos basados en la administración aislada de GGHI: los que utilizan una frecuencia de administración variable, basada en el mantenimiento de unos títulos específicos predosis de anti-HBs, administrando dosis adicionales de GGHI cuando los títulos disminuyen por debajo de un determinado nivel y los que utilizan una frecuencia de administración fija. Esta última estrategia es más simple y requiere menos monitorización pero es más cara, sobre todo después del primer año post-TH.

El perfil de seguridad de la GGHI es muy bueno y los efectos secundarios son generalmente poco relevantes. Los fracasos precoces (en los primeros 6 meses post-TH) de la GGHI suelen estar en relación con que los títulos de anti-HBs proporcionados por la GGHI son insuficientes para proteger al injerto de la reinfección, situación más frecuente en pacientes con replicación viral, mientras que los fracasos tardíos suelen deberse a la aparición de mutantes de escape.

Las limitaciones de la profilaxis con GGHI en monoterapia (alto coste, necesidad de administración por vía parenteral y su tasa de fracaso, sobre todo en pacientes con replicación viral) explican que, en la actualidad, esta modalidad de profilaxis haya sido sustituida por otras más coste-efectivas.

Recomendaciones

La profilaxis con GGHI en monoterapia ha sido reemplazada por pautas más coste-efectivas y, actualmente, no tiene ningún papel en la profilaxis de la hepatitis B recurrente (gr.: III-A).

Lamivudina en monoterapia

Lamivudina posee ventajas importantes respecto a la GGHI: menor coste, administración por vía oral y mejor tolerancia. Lamivudina ha sido utilizada como único fármaco en la profilaxis de la hepatitis B recurrente, inicián-

TABLA 1. Prevención de hepatitis B recurrente con lamivudina en monoterapia antes y después del TH

Autor	Revista, año	N.º pacientes	Hepatitis B, n (%)
Grellier	<i>Lancet</i> , 1996	10	1 (10)
Mutimer	<i>Trasplantation</i> , 2000	17	5 (29)
Malkan	<i>Trasplantation</i> , 2000	13	4 (31)
Lo	<i>Ann Surg</i> , 2001	31	7 (23)
Perrillo	<i>Hepatology</i> , 2001	47	17 (36)
Neff	<i>Liver Transpl</i> , 2004	51	9 (18)
Zheng	<i>Liver Transpl</i> , 2006	51	21 (41)

dola antes del TH y continuándola post-TH de forma indefinida. Los resultados de esta estrategia en el primer año post-TH son satisfactorios con una tasa de hepatitis B recurrente de sólo 10%⁹. Sin embargo, tras 2-3 años de seguimiento, la tasa de recidiva aumenta a 30-40% (tabla 1), debido a la aparición de mutantes de escape. Los resultados parecen ser mejores en los pacientes sin replicación viral en el momento del TH. En un estudio reciente¹⁰, la profilaxis con lamivudina aislada fue eficaz en los 33 pacientes que eran ADN-VHB negativos en el momento del TH, fracasando, en cambio, en 9 de los 18 pacientes ADN-VHB positivos pre-TH.

Recomendaciones

Actualmente, no se recomienda la utilización de lamivudina en monoterapia en la profilaxis de la hepatitis B recurrente por existir alternativas más efectivas (gr.: III-B).

Combinación de GGHI y antivirales

La utilización combinada de GGHI y lamivudina constituye la estrategia profiláctica de la hepatitis B recurrente más utilizada en la actualidad³. La combinación tiene ventajas sobre la utilización aislada de GGHI o lamivudina. En primer lugar, permite reducir de forma importante la dosis de GGHI y, por lo tanto, el coste de la profilaxis. Además, la combinación tiene un efecto sinérgico y reduce notablemente el riesgo de aparición de mutaciones. La utilización combinada de lamivudina y GGHI es muy efi-

caz en la prevención de la reinfección VHB post-TH, con tasas de hepatitis B recurrente < 10% en la mayoría de los estudios³ (tabla 2).

Los protocolos utilizados en la literatura son heterogéneos con respecto a la dosis (altas vs. bajas) y vía de administración de la GGHI (intramuscular vs. intravenosa), el tiempo que se administra la GGHI (indefinidamente vs. períodos cortos 1-6 meses post-TH) y la duración del tratamiento con lamivudina antes del TH. Como ocurría con la administración de GGHI en monoterapia, algunos centros utilizan la GGHI a intervalos fijos mientras que otros la administran a intervalos variables, según el título de anti-HBs. Los datos disponibles permiten sugerir que la utilización de dosis altas de GGHI es innecesaria en la mayoría de los pacientes que reciben profilaxis de combinación, en especial aquéllos con ADN-VHB indetectable en el momento del TH. Considerando eficacia y coste-efectividad, la combinación de GGHI por vía intramuscular con lamivudina parece superior a la asociación GGHI intravenosa con lamivudina, si bien es posible que exista un subgrupo de pacientes, sobre todo aquéllos con niveles de ADN-VHB altos pre-TH, que puedan beneficiarse de las dosis más altas proporcionadas por la vía intravenosa.

La experiencia con la utilización de otros antivirales diferentes de lamivudina en combinación con GGHI es limitada. En pacientes con resistencia a lamivudina pre-TH, adefovir ha sido utilizado con éxito en combinación con GGHI y lamivudina⁴.

Recomendaciones

1. En pacientes sin resistencia a lamivudina pre-TH, la combinación de GGHI con lamivudina representa actualmente la pauta más efectiva en la profilaxis en la hepatitis B recurrente si bien el protocolo óptimo, en especial de la GGHI, no está bien establecido (gr.: III-A).
2. En los pacientes con resistencia a lamivudina, la utilización de adefovir pre y post-TH junto con lamivudina y GGHI se asocia con buenos resultados, pero la estrategia profiláctica óptima en estos pacientes no está bien establecida (gr.: III-A).

TABLA 2. Profilaxis combinada con GGHI más lamivudina en la hepatitis B recurrente

Autor, año	N.º pacientes	Estado virológico prelamivudina		ADN-VHB+ en TH (n)	TH (n)	Profilaxis post-TH	Hepatitis B, n (%)	Seguimiento (meses)
		ADN-VHB+ (n)	HBeAg+ (n)					
Markowitz, 1998	14	5	1	1	14	LAM + GGHI i.v.	0	13
Yoshida, 1999	7	4	ND	0	7	LAM + GGHI i.m.	0	18 (13-22)
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)
Seehofer, 2001	17	17	9	5	17	LAM + GGHI i.v.	3 (18)	25 (9-49)
Roche, 2003	15	15	5	4	15	LAM + GGHI i.v.	1 (6,6)	15 (3-36)
Neff, 2004	41	ND	ND	23	41	LAM + GGHI i.v.	5 (12)	ND
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)

GGHI: gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosa; LAM: lamivudina; ND: no disponible. *GGHI i.m. en 8 pacientes e i.v. en 2.

Profilaxis a largo plazo: alternativas a la utilización combinada de GGHI y antivirales

El alto coste de la administración indefinida de GGHI y la necesidad de administrarla por vía parenteral ha llevado a la investigación de alternativas diferentes a largo plazo. Éstas incluyen la retirada de la GGHI después de un período de tiempo, continuando con lamivudina si se utilizó profilaxis combinada desde el principio o sustituyéndola por lamivudina en los pacientes en los que la profilaxis inicial se realizó con GGHI en monoterapia. Otra alternativa es la vacunación antihepatitis B. Antes de decidir la retirada de la GGHI, hay que tener en cuenta también los inconvenientes de esta práctica: 1) posibilidad de recidiva de la hepatitis B tras suspender la GGHI, 2) la positividad del ADN-VHB por PCR en suero, hígado o en células mononucleares de sangre periférica en 50% de los pacientes con profilaxis con GGHI en monoterapia¹¹ o en combinación con lamivudina que son HBsAg-negativos a los 10 años del TH, y 3) la imposibilidad de identificar con los métodos actuales los pacientes que han eliminado por completo el VHB después del TH.

Retirada de la GGHI

Profilaxis inicial con GGHI en monoterapia

En el único estudio controlado existente, se comparó la tasa de hepatitis B recurrente en un grupo de 24 pacientes que, después de un período de administración de GGHI en monoterapia, fueron aleatorizados a seguir con GGHI o a recibir lamivudina como única profilaxis¹². La población de estudio estaba constituida por pacientes seleccionados según un riesgo a priori bajo de desarrollar hepatitis B recurrente (negatividad del ADN-VHB en el momento del TH y ausencia de signos de reinfección por el VHB tras un seguimiento mínimo de 6 meses después del TH). Al año de seguimiento, la tasa de hepatitis B recurrente, definida como repositivización del HBsAg, fue similar entre los dos grupos: 2/12 en el grupo lamivudina y 1/12 en el grupo GGHI. Los 3 pacientes con recidiva de la hepatitis B tenían menos de 1 año de seguimiento post-TH. Sin embargo, el ADN-VHB fue detectado por PCR en el suero en pacientes sin evidencia serológica de hepatitis B recurrente: en 2 de 11 pacientes del grupo GGHI y en 5 de 10 casos del grupo lamivudina. Estos resultados plantean dudas sobre la eficacia de esta estrategia profiláctica y destacan la necesidad de estudios adicionales con un seguimiento más prolongado y la utilización de otros análogos nucleos(t)idos. Por otro lado, se desconoce si el tiempo previo de administración de la GGHI en monoterapia antes de la conversión al antiviral tiene relación con la eficacia de la alternativa profiláctica.

Profilaxis inicial con GGHI y lamivudina

Ésta es la situación que más se plantea en la actualidad pues la profilaxis combinada es la más utilizada en la

mayoría de los centros. Dos estudios recientes han analizado la eficacia y seguridad de la retirada de la GGHI tras un período predefinido de profilaxis en combinación. En un estudio multicéntrico español¹³, 29 pacientes ADN-VHB negativos en el momento del TH (12 espontáneamente y 17 tras tratamiento con lamivudina) fueron aleatorizados tras un 1 mes post-TH de tratamiento combinado con GGHI a dosis altas y lamivudina a seguir con profilaxis combinada (n = 15) utilizando dosis bajas de GGHI (2.000 U/mes por vía i.m.) o a recibir sólo lamivudina (n = 14). Al final del período de seguimiento que fue 18 meses, ninguno de los pacientes desarrolló hepatitis B recurrente. El ADN-VHB fue positivo por PCR en suero en el mes 18 post-TH en 3 de los pacientes con profilaxis combinada y en uno de los que recibieron sólo lamivudina. En un estudio de EE.UU., en el que los pacientes recibieron profilaxis combinada durante los primeros 6 meses post-TH y monoterapia con lamivudina a partir de entonces, esta pauta sólo fracasó en los pacientes con ADN-VHB detectable pre-TH¹⁰. Según los datos de la literatura, los candidatos potenciales a la retirada de la GGHI serían aquéllos con las siguientes características: sin replicación viral en el momento del TH, que hayan recibido profilaxis de combinación durante un período mínimo de 6 meses después del TH y negatividad del ADN-VHB por PCR en suero antes de la retirada de la GGHI.

Recomendaciones

1. En los pacientes con profilaxis inicial basada en la administración de GGHI en monoterapia, la eficacia y seguridad de la retirada de la GGHI y su sustitución por lamivudina no está bien establecida (gr.: I-B).
2. En los pacientes con profilaxis inicial basada en la administración de GGHI y lamivudina, la retirada de la GGHI y la continuación de la profilaxis sólo con lamivudina parece segura en pacientes seleccionados (gr.: I-B).

Vacunación antihepatitis B

Varios estudios han analizado la eficacia y seguridad de la vacunación antihepatitis B como alternativa a la administración indefinida de GGHI en receptores de TH con al menos 2 años de seguimiento post-TH. Las poblaciones de estudio, el tipo de vacuna utilizado, las dosis administradas, el esquema utilizado y la definición de respuesta son variables de unos estudios a otros (tabla 3). Según los datos disponibles, y a pesar de que los resultados son contradictorios, es evidente que es posible una vacunación antihepatitis B con éxito y la retirada de la GGHI en pacientes seleccionados (tabla 3). Los pacientes incluidos en los estudios de vacunación presentaban las siguientes características: ADN-VHB negativo en el momento del TH, tiempo prolongado desde el TH hasta la vacunación, inmunosupresión de mantenimiento a dosis bajas y ADN-VHB por PCR negativo al inicio de la vacunación. El protocolo de vacunación óptimo para inducir una inmuni-

TABLA 3. Estudios de vacunación antihepatitis B en receptores de TH con infección por el VHB pre-TH

Autor, año	N.º pacientes	VHB pre-TH agudo/ crónico	T.º vacuna, meses post-TH, mediana (rango)	Definición respuesta (título anti-HBs UI/l)	Respuesta (%)	Seguimiento posvacuna, 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	-

dad activa que confiera protección (por ejemplo, tipo y dosis de vacuna, el número de dosis, el intervalo de tiempo entre las dosis y los adyuvantes específicos) no está bien establecido. Además, en una proporción de los pacientes que responden, los títulos de anti-HBs tienden a disminuir con el tiempo por lo que es necesaria la administración periódica de dosis de recuerdo para mantener niveles protectores de anti-HBs.

Recomendaciones

1. La vacunación antihepatitis B constituye una alternativa a la administración indefinida de GGHI en pacientes seleccionados (gr.: III-A).
2. El protocolo óptimo de vacunación antihepatitis B no está bien establecido (gr.: IV-A).

Conclusiones

El estado de replicación antes de iniciar el tratamiento antiviral y en el momento del TH debe guiar las decisiones sobre la profilaxis post-TH a utilizar en cada caso.

En los pacientes sin replicación viral activa pre-TH, no es necesario administrar tratamiento antiviral antes del TH. En estos casos, la terapia antiviral debe iniciarse en el momento del TH y continuarse de forma indefinida. Estos pacientes deberían recibir 10.000 U de GGHI por vía intravenosa en la fase anhepática y diariamente (las dosis no están bien establecidas) durante la primera semana y, a partir de entonces, cada 4-8 semanas con el fin de mantener títulos anti-HBs predosis > 100-150 UI/l. Éste es el subgrupo de pacientes potencialmente elegibles para protocolos que utilicen GGHI durante períodos cortos de tiempo (3-6 meses) o vacunación en combinación con tratamiento antiviral continuado.

En pacientes con replicación viral activa, debe iniciarse un tratamiento antiviral pre-TH con el doble objetivo de conseguir la negativización del ADN-VHB y de mejorar la situación clínica. Los pacientes con resistencia a lamivudina deben ser tratados con adefovir, siendo entecavir o tenofovir alternativas posibles en el futuro. Post-TH, este grupo de riesgo más alto, debe recibir una combinación de GGHI 10.000 U/día por vía intravenosa durante 7 días y luego indefinidamente cada 4-8 semanas para mantener títulos de anti-HBs predosis > 500 UI/l, especialmente durante el primer mes, > 250 UI/l hasta el 3.º mes y > 100-150 UI/l, a partir de entonces. El tratamiento anti-

viral debe mantenerse de forma indefinida. En el momento actual, no se recomienda la retirada de la GGHI en los pacientes con replicación viral activa debida al virus salvaje o a cepas resistentes a lamivudina antes del TH.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B RECURRENTE

La hepatitis B recurrente es hoy día un problema menos relevante que hace algunos años debido a la existencia de estrategias profilácticas y de tratamiento muy efectivas^{1,3}. Sin embargo, la hepatitis B post-TH es una entidad de manejo más complicado que en el sujeto inmunocompetente por varias razones. En primer lugar, porque en el contexto del estado de inmunosupresión, estos pacientes tienen típicamente unos niveles de viremia muy altos y una evolución rápidamente progresiva de la hepatopatía, de ahí la importancia de que los fármacos antivirales deban tener una potencial antiviral importante. Además, la duración del tratamiento debe plantearse a largo plazo o indefinidamente por lo que es importante que los fármacos antivirales utilizados sean seguros y con una tasa baja de resistencias. Sin embargo, la utilización cada vez más frecuente y secuencial de los nuevos fármacos antivirales antes y después del TH ha condicionado que, actualmente, los pacientes con hepatitis B recurrente tengan una probabilidad mayor de tener una hepatopatía relacionada con cepas multirresistentes, lo que limita las opciones de tratamiento. Finalmente, los receptores de TH con hepatitis B recurrente representan un grupo heterogéneo de pacientes: 1) pacientes que nunca han recibido profilaxis; 2) pacientes en los que ha fracasado la profilaxis con GGHI y/o antivirales, y 3) pacientes con hepatitis B *de novo*.

Lamivudina

Es el fármaco del que mayor experiencia se tiene en el tratamiento de la hepatitis B recurrente. Lamivudina induce reducción del ADN-VHB a niveles indetectables en 70-100% de los pacientes con hepatitis B recurrente^{3,14} (tabla 4). La tasa de seroconversión a anti-HBe es generalmente < 30%³ (tabla 4). La prolongación del tratamiento, durante más de 6 meses, se asocia con la aparición de mutaciones YMDD en 15-60% de los pacientes, que se acompañan de repositivización del ADN-VHB sérico, elevación de las transaminasas y, en ocasiones, de dete-

TABLA 4. Tratamiento antiviral en la hepatitis B recurrente

Autor, año	N.º pacientes	Pretratamiento		Duración tratamiento meses*	ADN-VHB negativo n (%)	Seroconversión		Repositivización ADN-VHB n (%)
		ADN-VHB+	HBeAg+			Anti-HBe+n (%)	Anti-HBs+n (%)	
<i>Lamivudina</i>								
Andreone, 1998	11	11	2	17 (8-27)	11 (100)	2 (100)	1 (9)	3 (27)
Nery, 1998	11	10	ND	15 (13-21)	9 (90)	ND	ND	2 (22)
Perrillo, 1999	52	47	45	12	32 (68)	5 (11)	2 (4)	14 (27)
Roche, 1999	16	16	10	15,5 (1-30)	13 (81)	3 (30)	3 (19)	6 (50)
Malkan, 2000	15	14	6	21 (4-39)	14 (100)	0	1 (6,6)	2 (14,2)
Fischer, 2000	12	12	ND	10 (5-43)	10 (83)	ND	ND	3 (30)
Rayes, 2001	41	41	ND	12-36	31 (76)	ND	ND	14 (45)
Ben-Ari, 2001	8	8	5	36 (24-50)	8 (100)	1 (12,5)	0	5 (62,5)
Fontana, 2002	33	29	24	21 (4-36)	22 (72)	1 (3)	0	13 (45)
<i>Adefovir</i>								
Schiff, 2003	196	196	ND	14	34	ND	ND	0
Bárcena, 2005	42	42	30	21 (12-31)	27 (64)	4 (13)	4 (9,5)	0
<i>Tenofovir</i>								
Neff, 2004	8	8	8	19 (14-26)	7 (87,5)	ND	ND	ND

ND: no disponible. *Mediana (rango).

riero clínico³ (tabla 4). El porcentaje de pacientes que desarrolla resistencia a lamivudina aumenta con la duración del tratamiento. Si se retira el fármaco cuando aparece la resistencia, la población salvaje se convierte de nuevo en la dominante, pero su reintroducción se acompaña de la aparición de las mutantes a una velocidad acelerada. Por eso, la estrategia recomendada cuando un receptor de TH desarrolla resistencia a un fármaco consiste en añadir o cambiar a un fármaco antiviral alternativo que sea activo frente a la cepa resistente. En el caso de lamivudina, adefovir es el fármaco de elección⁴, con entecavir o tenofovir como alternativas en el futuro.

Adefovir

Adefovir tiene actividad antiviral tanto contra la cepa salvaje del VHB como contra las cepas resistentes a lamivudina. Sin embargo, en el TH los datos disponibles hasta el momento se refieren a su utilización en pacientes con hepatitis B recurrente y resistencia a lamivudina (tabla 4). En un estudio multicéntrico, se valoró la eficacia de adefovir en 196 receptores de TH con resistencia a lamivudina⁴. Al final del período de seguimiento, adefovir consiguió una reducción media de la carga viral de 4,3 log₁₀ copias/ml respecto al nivel basal y una disminución del ADN-VHB hasta niveles indetectables en 34% de los pacientes. El estadio Child-Pugh se estabilizó o mejoró en el 96% de los pacientes y la supervivencia al año fue del 93%. Estos buenos resultados han sido confirmados en un estudio multicéntrico español¹⁵. Se han descrito resistencias, en relación con la aparición de dos tipos de mutaciones (N236T y A181V), que son menos frecuentes y más tardías que con lamivudina y, además, son sensibles a este último fármaco. En los pacientes con resistencia a lamivudina, la retirada de lamivudina y su sustitución por adefovir en monoterapia parece igual de eficaz que la utilización combinada de ambos fármacos. Sin embargo, se recomienda un período de solapamiento de al menos

3 meses de utilización conjunta de ambos fármacos antes de retirar lamivudina, con el fin de minimizar el riesgo de deterioro de las pruebas bioquímicas hepáticas o de la situación clínica.

Tenofovir

Tenofovir es un inhibidor de la transcriptasa reversa activo tanto contra las cepas salvajes del VHB como contra las resistentes a lamivudina. La experiencia en el TH es limitada, habiéndose utilizado con éxito en pacientes con hepatitis B recurrente y resistencia a lamivudina¹⁶ (tabla 4).

Entecavir

Este fármaco ha sido aprobado recientemente en EE.UU. como tratamiento de la hepatitis crónica B¹⁷. Entecavir es, además, activo frente a las cepas resistentes a lamivudina. Se han descrito resistencias sólo en pacientes con resistencia previa a lamivudina (10% a los 2 años de tratamiento). Es de esperar que, extrapolando los datos obtenidos en los sujetos inmunocompetentes, entecavir ocupe un lugar importante en el tratamiento de la hepatitis B recurrente en el futuro pero, por el momento, no existe experiencia con este fármaco en el TH.

Otros fármacos

El interferón tiene un papel muy limitado en el tratamiento de la hepatitis B recurrente debido a la disponibilidad de fármacos antivirales mucho más eficaces y mejor tolerados. Ganciclovir y famciclovir son análogos nucleósidos con una actividad antiviral modesta frente al VHB que, actualmente, no tienen papel alguno en el tratamiento de la hepatitis B recurrente.

Recomendaciones

1. Lamivudina y adefovir son fármacos de primera elección en el tratamiento de la hepatitis B recurrente (gr.: III-A).
2. Adefovir es el fármaco de elección en los pacientes con hepatitis B recurrente y resistencia a lamivudina (gr.: III-A).
3. Tenofovir representa una alternativa a adefovir en los pacientes con hepatitis B recurrente y resistencia a lamivudina (gr.: III-A).
4. La combinación de antivirales con gran actividad antiviral y baja tasa de resistencias puede constituir, en el futuro, la forma más eficaz de abordar el tratamiento de la hepatitis B recurrente (gr.: IV-A).

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Steinmuller T, Seehofer D, Rayes N, Muller AR, Settmacher U, Jonas S, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology.* 2002;35:1528-35.
3. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl.* 2005;11:716-32.
4. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology.* 2003;38:1419-27.
5. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology.* 2000;32:1189-95.
6. Lauchart W, Muller R, Pichlmayr R. Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts. *Transplant Proc.* 1987;19:4051-3.
7. Roche B, Samuel D. Liver transplantation for hepatitis B virus-related liver disease: indications, prevention of recurrence and results. *J Hepatol.* 2003;39(Suppl 1):S181-9.
8. 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.
9. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet.* 1996;348:1212-5.
10. 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.
11. Roche B, Feray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBS passive immunoprophylaxis. *Hepatology.* 2003;38:86-95.
12. Naoumov NV, Lopes AR, Burra P, Caccamo L, Iemmolo 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.
13. 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 virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2003;38:811-7.
14. Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, Levy G, Martin P, Wright T, et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. Lamivudine Transplant Group. *Hepatology.* 1999;29:1581-6.
15. Bárcena R, Del Campo S, Moraleda G, Casanovas T, Prieto M, Buti M, et al. Study on the efficacy and safety of adefovir dipivoxil treatment in post-liver transplant patients with hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Transplant Proc.* 2005;37:3960-2.
16. Neff GW, Nery J, Lau DT, O'Brien CB, Duncan R, Shire NJ, et al. Tenofovir therapy for lamivudine resistance following liver transplantation. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1999-2004.
17. Chang TT, Gish RG, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006;354:1001-10.