

TRASPLANTE HEPÁTICO

Estrategias para evitar la recidiva viral B después del trasplante hepático

Martín Prieto* y María García-Eliz

*Servicio de Medicina Digestiva, Unidad de Hepatología, Hospital Universitari i Politènic La Fe, Valencia, España
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)*

PALABRAS CLAVE

Hepatitis B;
Trasplante hepático;
Gammaglobulina
antihepatitis B;
Lamivudina;
Adefovir;
Entecavir;
Tenofovir;
Profilaxis

Resumen

La hepatitis B es actualmente una indicación excelente de trasplante hepático como consecuencia de la existencia de estrategias de profilaxis y de tratamiento de la hepatitis B recurrente muy efectivas. La administración combinada de gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B a dosis bajas y un análogo nucleós(t)ido de alta barrera genética a la resistencia, como entecavir (excepto en pacientes con resistencia a lamivudina) o tenofovir, representa el estándar en la profilaxis de la hepatitis B recurrente, utilizado en la mayoría de los centros. Los inconvenientes de la gammaglobulina hiperinmune a largo plazo han llevado a la investigación de pautas en las que esta se retira tras un tiempo variable de tratamiento en combinación, estrategia que parece segura en pacientes con viremia indetectable en el momento del trasplante hepático si son adherentes. En los últimos años se han investigado también pautas de profilaxis libres de gammaglobulina, basadas únicamente en la administración de fármacos antivirales orales, que parecen seguras si se utilizan antivirales con barrera genética alta a la resistencia. La profilaxis de la hepatitis B debe mantenerse indefinidamente, por lo que la retirada total de la profilaxis no es una estrategia admitida en la actualidad en la práctica clínica diaria si no es en el contexto de ensayos clínicos.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mprietoc@gmail.com (M. Prieto)

KEYWORDS

Hepatitis B;
Liver transplantation;
Gamma globulin
hepatitis B;
Lamivudine;
Adefovir;
Entecavir;
Tenofovir;
Prophylaxis

Strategies for avoiding hepatitis B infection recurrence following liver transplantation**Abstract**

Hepatitis B is currently an excellent indication for liver transplantation due to the highly effective strategies of prophylaxis and treatment for recurrent hepatitis B infection. The combined administration of low-dose hepatitis B hyperimmune gamma globulin and a nucleoside/nucleotide analogue with a high genetic barrier to resistance, such as entecavir (except for patients with lamivudine resistance) or tenofovir, represents the standard for the prophylaxis of recurrent hepatitis B infection and is used in most centers. The drawbacks of long-term administration of hyperimmune gamma globulin have led to research on regimens in which this agent is withdrawn after a certain amount of time in combination treatment, a strategy that appears to be safe in patients with undetectable viremia at the time of liver transplantation if the patients adhere to the treatment. In recent years, there has also been research into regimens of gamma-globulin-free prophylaxis, based only on the administration of oral antiviral drugs, which appear to be safe if antivirals with a high genetic barrier to resistance are used. Hepatitis B prophylaxis should be maintained indefinitely; therefore, the total withdrawal of prophylaxis is not an accepted strategy at present in daily clinical practice if not in the context of a clinical trial.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) afecta aproximadamente a unos 350 millones de personas en el mundo, produciéndose anualmente más de 500.000 fallecimientos en relación con complicaciones derivadas de esta, específicamente cirrosis descompensada y carcinoma hepatocelular (CHC)¹. El trasplante hepático (TH) es una alternativa terapéutica que puede salvar la vida de los pacientes afectados por secuelas de la infección crónica por el VHB o con insuficiencia hepática aguda grave por el VHB. De hecho, la hepatitis B constituye, hoy en día, una indicación plenamente aceptada de TH, con unos resultados en términos de supervivencia del paciente y del injerto similares o incluso mejores a las de otras indicaciones aceptadas de TH^{2,3}. Además, los fallecimientos por hepatitis B recurrente son ahora muy poco frecuentes³. Sin embargo, esto no ha sido siempre así. En los años ochenta y principios de la década de los noventa, la supervivencia post-TH de los pacientes con hepatitis B era solo del 50% a los 5 años, por lo que esta indicación llegó a ser considerada una contraindicación absoluta al TH². Este cambio tan importante en los resultados del TH ha sido posible gracias al desarrollo de fármacos muy efectivos, tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la hepatitis B recurrente.

Gammaglobulina hiperinmune anti-hepatitis B

La introducción de la gammaglobulina hiperinmune (GGHI) antihepatitis B supuso el primer gran avance en las opciones de TH de los pacientes con hepatitis B. Samuel et al (1993)⁴ demostraron, en un estudio considerado clásico, publicado hace unos 20 años, que la administración de GGHI a largo plazo reducía de forma significativa la tasa de hepatitis B recurrente en comparación con los pacientes en los que no

se había administrado GGHI o esta se había utilizado a corto plazo. Globalmente, el riesgo de recidiva se reducía como término medio del 75 al 30%. Estudios posteriores utilizando dosis variables de GGHI en monoterapia confirmaron la eficacia de este fármaco, pero también evidenciaron sus limitaciones⁵. Una de ellas era la aparición de mutaciones en el gen de superficie que conferían resistencia a la GGHI, fracaso de la profilaxis y reinfección del injerto^{6,7}. Por otro lado, también se observó que la GGHI en monoterapia era mucho menos eficaz en los pacientes virémicos en el momento del TH^{4,8}, aunque algunos estudios mostraron que los efectos negativos de la viremia pretrasplante podían ser superados en parte con la utilización de dosis altas de GGHI por vía intravenosa (i.v.), pero con un coste económico muy alto^{9,10}.

Fármacos antivirales

La inhibición de la replicación viral constituye un método alternativo para evitar la reinfección del injerto después del TH. La aprobación de la lamivudina (LAM) en el tratamiento de la hepatitis B crónica supuso el punto de partida para el segundo gran hito en la historia del TH en la hepatitis B¹¹. La LAM fue el primer fármaco oral que permitió un tratamiento antiviral efectivo y seguro en los pacientes con cirrosis poshepatitis B descompensada¹². En consecuencia, su utilización en los pacientes en lista de espera permitía que un número significativo de ellos llegara al TH con viremia negativa, reduciéndose el riesgo de reinfección del injerto. En un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos y Canadá se valoró la utilización de LAM como monoterapia pre y post-TH, sin GGHI, observándose una tasa de hepatitis B recurrente del 40%, similar a la obtenida con la GGHI en monoterapia¹³. La gran mayoría de los pacientes con fracaso de la profilaxis con LAM tenía mutacio-

nes de la polimerasa del VHB. Además, los valores de ADN VHB basales (pre-LAM) fueron más altos en los pacientes con recurrencia en comparación con aquellos sin recidiva. La tasa de hepatitis B recurrente en los estudios en los que se ha utilizado LAM en monoterapia como profilaxis ha oscilado entre el 10 y el 40% en los primeros 1-2 años post-TH, aumentando tras seguimientos más prolongados^{13,14}. Al igual que lo observado previamente con la GGHI en monoterapia, la tasa de hepatitis B recurrente es mucho más alta en los pacientes con viremia detectable (41-100%) que en aquellos sin viremia pre-TH (0-25%).

La introducción de adefovir (ADV) en el año 2003 supuso un cambio significativo en las posibilidades de los pacientes con resistencia a LAM de ser trasplantados con éxito. En un estudio con 60 de estos pacientes, el 40% recibió ADV (con o sin LAM) sin GGHI como profilaxis de la hepatitis B post-TH y ninguno desarrolló hepatitis B recurrente después de una mediana de seguimiento de 36 semanas¹⁵.

Los resultados de los estudios anteriores ponen de manifiesto la posibilidad de utilizar fármacos antivirales en monoterapia como profilaxis, pero también sus limitaciones potenciales cuando se utilizan fármacos con barrera genética baja o intermedia a la resistencia. En primer lugar, como la experiencia con LAM ha demostrado, la aparición de resistencias al fármaco, antes o después del trasplante, se asocia con fracaso de la profilaxis; en segundo lugar, los valores de ADN VHB en el momento del TH, relacionados a su vez con los valores antes del inicio del tratamiento antiviral y con la duración del tratamiento antes del trasplante, influyen en el riesgo de recidiva. Estos 2 aspectos tienen gran relación con el tipo de fármaco antiviral elegido.

La disponibilidad en los últimos años de fármacos antivirales con una barrera genética alta a la resistencia, como entecavir (ETV) o tenofovir (TDF), ha aumentado de forma significativa la capacidad de suprimir de manera exitosa la replicación viral antes y después del TH. Por otra parte, los resultados relativamente buenos obtenidos con LAM o ADV en monoterapia en pacientes sin replicación viral en el momento del TH constituyen una base importante a tener en cuenta en los estudios que valoran la utilización de estrategias de profilaxis sin GGHI, basadas únicamente en la utilización de fármacos como ETV o TDF (v. más adelante).

Utilización combinada de gammaglobulina hiperinmune y antivirales

Markowitz et al, en 1998, fueron los primeros en demostrar que la utilización combinada de GGHI y LAM tenía un efecto sinérgico, gracias a sus mecanismos de acción complementarios, logrando reducir todavía más el riesgo de recidiva en comparación con la utilización aislada de cada uno de esos fármacos. En este estudio¹⁶, de los 14 pacientes que recibieron dosis altas de GGHI (10.000 UI intraoperatoriamente y en el período postoperatorio) en combinación con LAM pre y post-TH, todos seguían libres de recidiva después de una mediana de 1,1 años de seguimiento. Varios metaanálisis y estudios sistemáticos recientes han confirmado la eficacia de la pauta combinada de profilaxis con unas tasas de hepatitis B recurrente en general < 10%, notablemente mejores

que las conseguidas con GGHI o LAM en monoterapia¹⁷⁻²⁰. En la mayor parte de los estudios con profilaxis combinada se ha utilizado LAM o ADV como antivirales, siendo la eficacia mayor en las pautas con ADV. En una revisión sistemática reciente, la tasa de hepatitis B recurrente fue menor con la combinación GGHI + ADV (con o sin LAM) que con la combinación GGHI + LAM (el 2 frente al 6,1%; $p = 0,024$), a pesar de que los pacientes tratados con GGHI + ADV tenían con más frecuencia ADN VHB(+) en el momento del TH (el 70 frente al 39%; $p < 0,0001$)²¹.

En comparación con el gran número de estudios que han valorado la eficacia de la profilaxis combinada utilizando LAM o ADV, los estudios con ETV y, sobre todo, con TDF son todavía relativamente escasos. Globalmente, la tasa de recidiva de la hepatitis B oscila entre el 0 y el 4%²²⁻³² (tabla 1).

En un estudio retrospectivo caso-control realizado por Xi et al, ninguno de los 30 pacientes que recibieron profilaxis con GGHI intramuscular (i.m.) a dosis bajas y ETV (0,5 mg/día) tuvo recidiva de la hepatitis B, frente al 11% (10 de 90) de los pacientes que recibieron la misma pauta de GGHI y LAM³², siendo el porcentaje de pacientes con viremia detectable en el momento del TH similar en ambos grupos (ETV, 60% y LAM, 58%). En un estudio multicéntrico reciente, Perrillo et al analizaron la seguridad y eficacia de ETV (1 mg/día) en combinación con GGHI a dosis variables (el 44% recibió dosis altas, ≥ 10.000 UI) en 65 pacientes trasplantados por hepatitis B con viremia indetectable (< 172 UI/ml) en el momento del TH³⁰. Ninguno de los 61 pacientes evaluables en el análisis de eficacia tuvo recidiva de la hepatitis B, definida en este estudio por criterios virológicos (ADN VHB > 50 UI/ml hasta la semana 72 post-TH). En 2 pacientes (3%) se observó reaparición del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) sérico, pero en ambos casos el ADN VHB siguió siendo indetectable hasta el último seguimiento.

En un estudio reciente, Na et al²⁹ analizaron los resultados de su centro durante el período 2003-2011 en 315 pacientes trasplantados por hepatitis B, en los que la estrategia profiláctica consistió en la administración de antivirales y GGHI por vía i.v. a dosis relativamente bajas (10.000 UI en la fase anhepática y diariamente durante la primera semana y luego mensualmente durante los primeros 6 meses, 4.000 UI/mes a partir del sexto mes). Los antivirales utilizados fueron LAM y/o ADV ($n = 53$) hasta 2007 y ETV ($n = 262$) a partir de 2007. Globalmente, la tasa de recidiva de la hepatitis B, definida por criterios serológicos (repositivización del HBsAg), fue del 3,2% (10/315), siendo significativamente inferior en los pacientes que recibieron ETV (el 1,5 frente al 7,5%; $p < 0,0001$). En el análisis multivariante, los factores predictivos de recurrencia fueron el tipo de antiviral utilizado y la coexistencia de CHC.

Hasta la fecha, no hay estudios aleatorizados que hayan comparado directamente la eficacia en la prevención de la hepatitis B de la profilaxis con GGHI + LAM frente a GGHI + ETV o TDF. Sin embargo, en una revisión sistemática reciente, la tasa de hepatitis B recurrente, cuando esta se definía por serorreversión del HBsAg y/o positividad del ADN VHB, fue significativamente más alta en los pacientes que recibieron GGHI y LAM ($n = 1.889$) que en los pacientes que recibieron GGHI asociada a ETV o TDF ($n = 303$) (el 6,1 frente al 1%; $p = 0,0004$)³³.

Tabla 1 Estudios con profilaxis de la hepatitis B recurrente con combinación de gammaglobulina hiperinmune (GGHI) y entecavir (ETV) o tenofovir (TDF)

Autor, año (ref)	Número de pacientes	ADN VHB-pre-TH (%)	Antiviral	Seguimiento (meses)	Criterio hepatitis B recurrente	Hepatitis B recurrente, n (%)
Xi et al, 2009 (32)	30	42% (< 10 ³ cp/ml)	ETV	nd	HBsAg+ y ADN VHB+	0
Degertekin et al, 2010 (23)	13	nd	ETV (n = 5) TDF (n = 3) LAM + TDF (n = 3) ADV + TDF (n = 1)	nd	HBsAg+	0
Jiménez-Pérez et al, 2010 (26)	4	100	ETV + TDF (n = 2) ETV (n = 2)	nd	nd	0
Ishigami et al, 2011 (25)	4	2 (50%) (< 1,8 log UI/ml)	ETV	nd	nd	0
Cai et al, 2012 (22)	63	nd	ETV	41 (33-54)	HBsAg+	0
Gao et al, 2014 (24)	84	48% (≤ 10 ⁵ cp/ml)	ETV	57 ± 16	HBsAg+ y ADN VHB+	0
Kim et al, 2013 (27)	154	74% (≤ 10 ⁵ cp/ml)	ETV	28 (1-58)	HBsAg+	5 (3,2)
Lee et al, 2013 (28)	207	nd	ETV	27 (6-70)	HBsAg+	8 (4)
Na et al, 2014 (29)	262	58% (≤ 10 ⁵ cp/ml)	ETV	51 ± 34	HBsAg+	4 (1,5)
Perrillo et al, 2013 (30)	61	100% (< 10 UI/ml)	ETV	72 semanas	ADN VHB ≥ 50 UI/ml	0
Ueda et al, 2013 (31)	26	54% (< 2,6 log UI/ml)	ETV	25 (0,2-59)	HBsAg+ y/o ADN VHB+	0

ADV: adefovir; HbsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; LAM: lamivudina; nd: no disponible; TH: trasplante hepático; VHB: virus de la hepatitis B.

Estrategias de dosificación alternativas de la gammaglobulina hiperinmune

El coste económico de las pautas de profilaxis que utilizan GGHI a dosis altas en combinación con fármacos antivirales es muy alto, lo que explica que se hayan investigado estrategias encaminadas a reducir la utilización de GGHI, bien utilizando dosis menores o administrándola durante períodos limitados.

Reducción de la dosis de gammaglobulina hiperinmune

En general hay 2 estrategias para reducir la dosis de GGHI: a) la utilización de dosis bajas (400-500 UI) de GGHI i.m. a intervalos fijos (semanales o mensuales), y b) la utilización de dosis de GGHI “a demanda”, según los títulos de anti-HBs que se pretenden alcanzar, típicamente 50-100 UI/l a largo plazo. Ambas estrategias tienen un coste económico notablemente inferior a las basadas en la utilización de dosis altas y fijas de GGHI.

Gane et al demostraron que la utilización de dosis bajas de GGHI i.m. (400-800 UI/día durante la primera semana y luego mensuales) asociada a LAM iniciada pretrasplante era muy eficaz (tasa de hepatitis B recurrente del 1% al primer año y del 4% al quinto año) y menos costosa que los esquemas basados en la administración de GGHI i.v. a dosis altas³⁴. En este estudio, un valor de ADN VHB > 10⁵ copias/ml antes de iniciar LAM fue el factor predictivo más impor-

tante de la aparición de hepatitis B recurrente. En otro estudio, Zheng et al³⁵ trataron a 114 pacientes con GGHI i.m. a dosis bajas (800 UI durante 6 días, semanalmente las siguientes 3 semanas y luego mensualmente) en combinación con LAM, con una tasa global de hepatitis B recurrente del 15,2% a los 2 años. En este estudio, la tasa de recidiva de la hepatitis B también fue significativamente más alta en los pacientes con ADN VHB > 10⁵ copias/ml en el momento del TH que en aquellos con valores < 10⁵ copias/ml (el 28 frente al 8%; p = 0,015). Así pues, el factor principal del éxito de las pautas de profilaxis en combinación utilizando dosis bajas de GGHI es el perfil virológico del paciente antes del trasplante, estando el riesgo de recidiva en relación con la presencia de valores altos de ADN VHB, establecidos en muchos estudios como un valor de ADN VHB > 10⁵ copias/ml³⁶.

Una ventaja de la utilización de la GGHI es la posibilidad de monitorizar la capacidad protectora del tratamiento, determinando los títulos séricos de anti-HBs. Los estudios iniciales con GGHI en monoterapia establecieron que eran necesarios títulos más altos en los períodos postrasplante inmediato e inicial que después (> tercer mes)⁹. Aunque un esquema profiláctico de administración de GGHI “a demanda” para conseguir un determinado valor de anti-HBs puede ser más coste-efectivo, esta estrategia requiere una monitorización más intensiva de los títulos de anti-HBs, ya que la cantidad de GGHI que se requiere para conseguir un valor de anti-HBs determinado es muy variable entre los diferentes pacientes. Por otro lado, se desconoce el título anti-HBs

óptimo para evitar la recidiva cuando se utiliza concurrentemente un fármaco antiviral potente. En la época de la GGHI en monoterapia se consideraba que se debían mantener títulos de anti-HBs > 500 UI/ml durante los primeros 3 meses post-TH y > 100 UI/ml a partir del tercer mes⁹. En la época actual, de combinación de GGHI y antivirales, se recomiendan típicamente valores de anti-HBs predosis de 50-100 UI/ml. En un estudio reciente, Jiang et al utilizaron GGHI a dosis bajas en combinación con LAM en 254 pacientes, con el objetivo de conseguir títulos de anti-HBs \geq 100 UI/ml³⁷. Los valores de anti-HBs se monitorizaban semanalmente durante el primer mes y si eran > 100 UI/ml al final del primer mes se administraban 800 UI/mes y si no, 800 UI cada 2 semanas. Si los valores seguían siendo < 100 UI/ml, la dosis se aumentaba a 1.200 UI cada 2 semanas. Con este esquema, la tasa de hepatitis B recurrente fue del 2,3, 6,2 y 8,2%, al primer, tercer y quinto años, respectivamente. Unos valores pre-TH de ADN VHB > 10⁵ copias/ml y la retirada de la prednisona después del tercer mes post-TH fueron los únicos factores relacionados con la hepatitis B recurrente en el análisis multivariante.

En resumen, los estudios anteriores establecen claramente que la administración de GGHI a dosis altas por vía i.v. no es necesaria ni coste-efectiva cuando se asocian fármacos antivirales. Aunque no hay datos en la bibliografía que indiquen si la utilización de dosis más altas de GGHI en el período postrasplante inmediato podría ser beneficiosa, es práctica habitual utilizar dosis más altas de GGHI en la

fase anhepática y durante la primera semana que a partir de la primera semana. Además, estos estudios subrayan la importancia de los valores de ADN VHB pretrasplante como factores predictivos del fracaso de la profilaxis. Esta última asociación puede utilizarse para hacer recomendaciones sobre un enfoque más individualizado de la profilaxis.

Retirada de la gammaglobulina hiperinmune después de profilaxis en combinación

El objetivo de las pautas consistentes en la retirada de la GGHI después de un período de combinación de GGHI y un análogo de nucleós(t)ido es reducir el coste y los inconvenientes asociados con la administración de GGHI a largo plazo, sin comprometer la eficacia conseguida con la profilaxis combinada.

Los estudios que han analizado esta alternativa presentan bastante heterogeneidad en su diseño respecto al tipo de fármaco antiviral utilizado en la profilaxis inicial y después de la retirada de la GGHI y en relación con el tiempo post-TH en el que se retiró la GGHI, muy variable entre los diferentes estudios. Globalmente, la tasa de hepatitis B recurrente tras la retirada de la GGHI oscila entre el 0 y el 17,6%³⁸⁻⁴⁸ (tabla 2).

Por otro lado, la gran mayoría de los estudios han sido observacionales de un solo centro y solo hay 3 estudios aleatorizados⁴⁹⁻⁵¹ (tabla 3).

Los resultados de los estudios disponibles destacan la importancia de varios aspectos relacionados con esta estrate-

Tabla 2 Estudios no aleatorizados de retirada de gammaglobulina hiperinmune (GGHI) y profilaxis con antivirales orales a largo plazo

Autor, año (ref)	Número de pacientes	ADN VHB-pre-TH (%)	Tratamiento retirada GGHI desde el TH	Seguimiento post-retirada GGHI (meses)	Antiviral	HBsAg+, n (%)
Park et al, 2002 (41)	23	47	1 semana	14,4 (0,3-42,2)	LAM	3 (13)
Nath et al, 2006 (39)	14	21	1 semana	14,1 (5,9-31,2)	LAM + ADV	1/14 (7,1)
Neff et al, 2007 (40)	10	100	6 meses	31 (24-36)	LAM + ADV	0
Wong et al, 2007 (48)	21	29	26 meses (0,2-121 meses)	40 (4,5-51)	LAM (n = 18), ADV (n = 1), LAM + ADV (n = 1) TDF/FTC (n = 1)	1/20 (5)
Weber et al, 2010 (46)	12	86	62,8 meses (27,5-128 meses)	27,4 (13-69)	LAM (n = 7), ETV (n = 3), ADV (n = 2)	0
Saab et al, 2011 (42)	61	78,6	82 ± 54 meses	15 ± 6,1	LAM + ADV (n = 19), LAM + TDF (n = 41) ETV + TDF (n = 1)	2/61 (3,3)
Yuefeng et al, 2011 (45)	15	73	10,2 meses (1-18 meses)	56 (42-86)	LAM	2/15 (13)
Cholongitas et al, 2012 (38)	47	95,5	46 meses (12-168 meses)	24 (6-40)	LAM + ADV (n = 23), LAM + TDF (n = 5) ETV (n = 9), TDF (n = 10)	3 (6,3)
Stravitz et al, 2012 (43)	21	44	6,6 años (0,5-13 años)	31,1 (15-47)	TDF/FTC	3 (14)
Wesdorp et al, 2013 (47)	17	12	62 meses (0,3-140 meses)	26 (4-36)	TDF/FTC	3/17 (17,6)
Yi et al, 2013 (44)	29	48	12 meses	31	ETV	1/26 (3,8)

ADV: adefovir; ETV: entecavir; FTC: emtricitabina; HbsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; LAM: lamivudina; TDF: tenofovir; TH: trasplante hepático; VHB: virus de la hepatitis B.

Tabla 3 Estudios aleatorizados de retirada de gammaglobulina hiperinmune (GGHI) y profilaxis con antivirales orales a largo plazo

Autor, año (ref)	Número de pacientes	ADN VHB- pre-TH	Seguimiento post-retirada GGHI (meses)	HBsAg+, n (%)
Buti et al, 2003 (50)	29	100% (ADN VHB < 2,5 pg/ml)	18	LAM + GGHI: 0/15 (0) LAM: 0/14 (0)
Angus et al, 2008 (49)	34	77% (ADN VHB < 300 cp/ml)	21	LAM + GGHI: 0/15 (0) LAM + ADV: 1/15 (6)
Tepperman et al, 2013 (51)	37	52%	nd	TDF/FTC + GGHI: 0/19 (0) TDF/FTC: 1/18 (5,5)

ADV: adefovir; FTC: emtricitabina; GGHI: gammaglobulina hiperinmune; HbsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; LAM: lamivudina; nd: no disponible; TDF: tenofovir; TH: trasplante hepático; VHB: virus de la hepatitis B.

gia de retirada de la GGHI después de un tiempo de tratamiento en combinación. En primer lugar, aunque los resultados en los primeros 1-2 años después de retirar la GGHI son buenos, con tasas de hepatitis B recurrente similares a las obtenidas con la profilaxis en combinación, el riesgo de recidiva puede aumentar con el tiempo debido al desarrollo de resistencias o, más frecuentemente, por falta de adherencia al tratamiento antiviral⁵². En relación con el primer aspecto, la combinación de fármacos antivirales sin resistencia cruzada reduce el riesgo de aparición de resistencias y podría tener gran importancia en el éxito de una profilaxis a largo plazo basada únicamente en fármacos orales, cuando se utilizan fármacos con barrera genética baja o intermedia a la resistencia⁴⁹. Es muy posible, sin embargo, que la aparición de resistencias a largo plazo sea una cuestión poco relevante cuando se utilizan fármacos antivirales con barrera genética alta a la resistencia, como ETV o TDF. Se desconoce, pues no hay estudios aleatorizados al respecto, si ETV o TDF son igual de eficaces si se utilizan como único fármaco o en combinación con GGHI en la profilaxis a largo plazo. En la revisión sistemática reciente de Cholongitas et al, la tasa de hepatitis B recurrente en los 102 pacientes en los que se utilizó ETV o TDF (solo o asociado a emtricitabina) después de retirar la GGHI fue del 3,9 frente al 1% en los 303 pacientes que recibieron profilaxis combinada con GGHI y ETV/TDF ($p = 0,17$)³³.

Además, tal como la experiencia con la utilización combinada de GGHI a dosis bajas y antivirales ha demostrado, los pacientes con valores de ADN VHB altos antes de iniciar el tratamiento antiviral o en el momento del TH parecen ser un grupo de riesgo más alto de recidiva cuando se retira la GGHI y la profilaxis se basa únicamente en la administración del antiviral. La consistencia de los datos respecto a la importancia de los valores de ADN VHB pre-TH como factor predictivo del riesgo de fracaso de la profilaxis, con independencia de la estrategia profiláctica utilizada, aboga por un enfoque más conservador en los pacientes virémicos en el momento del TH.

En tercer lugar, estos estudios destacan el cambio en la definición de hepatitis B recurrente, reflejo, en parte, de la mayor sensibilidad de las técnicas de cuantificación de la carga viral en los últimos años. Así, se ha descrito la detección de valores de ADN VHB bajos y transitorios en pacientes con profilaxis sin ninguna otra evidencia, ni clínica ni serológica, de recidiva⁴⁸. Solo los pacientes con positiviza-

ción persistente del HBsAg y/o valores de ADN VHB detectables persistentemente tienen un riesgo alto de presentar una recidiva clínica.

Profilaxis sin gammaglobulina hiperinmune

Los buenos resultados, en general, de los regímenes basados en la administración de GGHI por un tiempo limitado y antivirales a largo plazo por un lado, y la aparición de fármacos antivirales muy potentes con barrera genética alta a la resistencia, por otro, han llevado en los últimos años de una forma natural al siguiente paso en las estrategias profilácticas de la hepatitis B recurrente: la utilización de esquemas de profilaxis sin GGHI. La experiencia con los regímenes de profilaxis sin GGHI es todavía bastante limitada⁵³⁻⁵⁸ (tabla 4).

En un estudio reciente, Fung et al⁵⁴ analizaron la eficacia y seguridad de un régimen sin GGHI en 80 pacientes trasplantados por hepatitis B, que solo recibieron ETV en monoterapia, con una mediana de seguimiento post-TH de 26 meses (límites: 5-40 meses). En esta cohorte, 33 (41%) pacientes no habían recibido ningún fármaco antiviral antes del TH y solo 21 (26%) tenían ADN VHB indetectable (< 35 copias/ml) en el momento del TH. Utilizando esta profilaxis, el HBsAg fue positivo post-TH en 18 (22,5%) pacientes en la fecha del último seguimiento: en 8 de ellos, el HBsAg nunca se negativizó después del TH y en los 10 restantes reapareció después de un tiempo siendo negativo, con una mediana de 5 meses desde el TH hasta la reaparición del HBsAg. Globalmente, la tasa acumulada de negativización del HBsAg post-TH fue del 86% al primer año y del 91% al segundo. Sorprendentemente, 17 de los 18 pacientes con HBsAg(+) tenían ADN VHB sérico indetectable en la fecha del último seguimiento. Un hallazgo interesante de este estudio fue la utilidad de los valores de HBsAg en el momento del TH para predecir la negativización del HBsAg post-TH. Los pacientes que negativizaron el HBsAg post-TH tenían unos valores de HBsAg pre-TH significativamente más bajos que los que no lo hicieron (500 frente a 1.472 UI/ml, respectivamente; $p = 0,012$). Además, en los pacientes con valores de HBsAg < 3 log UI/ml pre-TH, la tasa de seroconversión del HBsAg al primer año post-TH fue significativamente más alta que en aquellos con valores de HBsAg > 3 log UI/ml (el 90 frente al 74%; $p = 0,025$). Asimismo se ob-

Tabla 4 Estudios de profilaxis de la hepatitis B recurrente sin utilización de gammaglobulina hiperinmune (GGHI)

Autor, año (ref)	Número de pacientes	ADN VHB- pre-TH (%)	Antiviral	Seguimiento (meses)	Criterio hepatitis B recurrente	Hepatitis B recurrente n (%)	HBsAg+, n (%)	ADN VHB+, n (%)
Genzini et al, 2010 (57)	19	31,5% (ADN VHB < 10 ⁵ cp/ml)	LAM (n = 11) LAM + ADV (n = 3) ETV (n = 5)	19,5 (3-54)	¿Biopsia?	1/19 (5,2%) ^a	ND	1/16 (6,2%)
Ahn et al, 2011 (53)	4	ND	LAM (n = 1) ADV (n = 1) TDF (n = 1) LAM + ADV (n = 1)	16,8 (3,4-48)	ADN VHB+	1/4 (25%) ^b	ND	1/4 (25%)
Fung et al, 2011 (54)	80	26% (ADN VHB < 35 cp/ml)	ETV	26 (5-40)	HBsAg+	18/80 (22,5%)	18/80 (22,5%)	1/80 (1,2%)
Fung et al, 2013 (55)	362	ND	LAM (n = 176) ETV (n = 142) Combinación (n = 44) ^c	53 (0-112)	Rebote virológico (aumento ADN VHB ≥ 1 log UI/ml sobre nadir)	42/162 (11,6%) Probabilidad 1-2-3 a: LAM: 9-14-17% Combinación: 5-7-7% ETV: 0-0-0%	ND	ND
Gane et al, 2013 (56)	18	ND	LAM + ADV	22 (10-58)	HBsAg+ y ADN VHB+	0	1/18 (5,5%)	1/18 (5,5%)
Wadhawan et al, 2013 (58)	75	76%	ETV (n = 42) LAM + ADV (n = 19) TDF (n = 12) ETV + TDF (n = 2)	21 (1-83)	ADN VHB+	6/75 (8%) ^d	9/75 (12%)	6/75 (8%)

ADV: adefovir; ETV: entecavir; HbsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; LAM: lamivudina; nd: no disponible; TDF: tenofovir; TH: trasplante hepático; VHB: virus de la hepatitis B.

^aUn paciente con LAM que había interrumpido la toma del fármaco.

^bFalta de adherencia al tratamiento antiviral.

^cCombinación: LAM + ADV (n = 35), LAM + TDF (n = 6), ETV + ADV (n = 1), ETV + TDF (n = 1), LAM + ETV (n = 1).

^d5 de los 6 pacientes habían dejado de tomar el fármaco antiviral.

servó una tasa de negativización del HBsAg al primer año post-TH significativamente más alta en los pacientes con valores de ADN VHB pre-TH < 5 log copias/ml, en comparación con aquellos con valores de ADN VHB > 5 log copias/ml (el 92 frente al 73%; p = 0,033). Los pacientes que cumplían los 2 criterios a la vez (ADN VHB < 5 log copias/ml y valores de HBsAg < 3 log UI/ml) tuvieron una tasa acumulada de negativización del HBsAg a los 18 meses del 100%, frente al 78% en los pacientes que no cumplían ambos criterios (p < 0,001). Estos hallazgos son muy interesantes, pero se requieren estudios adicionales que los confirmen.

En otro estudio muy reciente se analizaron los resultados a largo plazo de una serie de 362 pacientes que recibieron una profilaxis post-TH basada únicamente en la administración de fármacos antivirales orales: LAM (n = 176, 49%), ETV (n = 142, 39%) o una combinación de antivirales orales (n = 44, 12%), principalmente LAM + ADV (n = 35)⁵⁵. Casi la mitad (48,6%) de los pacientes estaba recibiendo tratamiento antiviral en el momento del TH y 112 (30,9%) eran HBeAg(+). La mediana de ADN VHB pre-TH fue 3,31 log UI/ml (límites: 0,85-9,05 UI/ml). Globalmente, con una mediana de segui-

miento post-TH de 53 meses (límites: 0-112 meses), la tasa de negativización post-TH del HBsAg y de supresión del ADN VHB a valores indetectables (< 20 UI/ml) a los 8 años post-TH fue del 88 y el 98%, respectivamente. Sorprendentemente, no hubo diferencias en las tasas de negativización de HBsAg post-TH ni de supresión del ADN VHB entre los 3 grupos de tratamiento. Las diferencias, en cambio, aparecieron cuando se aplicó un nuevo concepto introducido en este estudio, el rebote virológico, definido como un aumento de ADN VHB > 1 log UI/ml sobre el valor nadir. Globalmente, la tasa acumulada de rebote virológico a 1, 3, 5 y 8 años post-TH fue del 5, 10, 13 y 16%, respectivamente. Sin embargo, por grupos, la tasa de rebote virológico al tercer año post-TH fue del 17, 7 y 0% en los pacientes que recibieron LAM, combinación de fármacos antivirales y ETV, respectivamente (p < 0,001). En total se observó rebote virológico en 42 pacientes, en la mayoría de los casos asociado a resistencia a fármacos. Por otro lado, en este estudio, la tasa de supervivencia del paciente a los 8 años post-TH fue del 83%. Además, ninguno de los 46 fallecimientos fue por hepatitis B. De hecho, la mayoría de los pacientes falleció por recidiva

de CHC o sepsis (el 72% de los fallecimientos). Estos resultados confirman los hallazgos de estudios previos, en el sentido de que, hoy en día, en la mayoría de los casos, la hepatitis B recurrente puede ser tratada con éxito con fármacos antivirales potentes⁴⁴. Pero también nos recuerdan que el tratamiento puede en ocasiones fracasar, como lo demuestra el hecho de que uno de los pacientes del estudio de Fung et al desarrolló una hepatitis colestásica fibrosante y requirió trasplante.

En otro estudio reciente, Wadhawan et al analizaron la eficacia y seguridad de una pauta de profilaxis libre de GGHI en 75 pacientes con ADN VHB pre-TH ≤ 2.000 UI/ml (ADN VHB[-] en el 76%) que recibieron un trasplante hepático de donante vivo⁵⁸. Los pacientes del estudio recibieron diferentes tipos de antivirales orales como profilaxis de la hepatitis B recurrente: ETV (n = 42), LAM + ADV (n = 19), TDF (n = 12) y ETV + TDF (n = 2). La recidiva de la hepatitis B se definió por criterios virológicos, como la positividad del ADN VHB a los 6 meses del TH. Según este criterio hubo recidiva en 6 (8%) de los 75 pacientes, en 5 de ellos en relación con la falta de adherencia al antiviral oral. Todos los pacientes con recidiva pudieron ser rescatados con cambios en los fármacos antivirales sin necesidad de administrar GGHI y todos ellos eran ADN VHB(-) en la fecha del último seguimiento. Curiosamente, 9 (12%) de los 75 pacientes nunca negativizaron el HBsAg después del TH, pero el ADN VHB fue negativo en todos ellos en la fecha del último seguimiento. No se observaron diferencias en la tasa de negativización del HBsAg post-TH entre los pacientes que eran ADN VHB(+) pre-TH y los que eran ADN VHB(-) en el momento del TH. Tras una mediana de seguimiento desde el TH de 21 meses, 18 (24%) de los 75 pacientes habían fallecido, ninguno por hepatitis B recurrente.

En las pautas de profilaxis libres de GGHI, basadas únicamente en la utilización de antivirales orales, se plantean las siguientes cuestiones: a) ¿qué antiviral debería utilizarse?; b) ¿es mejor la utilización de un fármaco único o una combinación de antivirales orales?; c) ¿pueden recibir todos los pacientes una pauta libre de GGHI o, por el contrario, se debería utilizar una pauta de profilaxis combinada (GGHI + antivirales) en los pacientes con riesgo alto de recidiva?, y d) ¿debe redefinirse el concepto de hepatitis B recurrente cuando se utilizan estas pautas de profilaxis?

¿Qué antiviral debería utilizarse?

Los resultados de los estudios existentes sugieren, con alguna excepción aislada⁵⁶, que las estrategias de profilaxis sin utilización de GGHI solo se pueden aplicar con garantías si se utilizan antivirales con alta barrera genética a la resistencia, como ETV o TDF.

¿Monoterapia o combinación de antivirales?

Un riesgo potencial de la utilización de un único fármaco antiviral es la aparición de resistencias. La combinación de fármacos sin resistencia cruzada, como un análogo nucleósido + un análogo nucleótido, se ha asociado con una tasa de resistencias muy baja en los pacientes inmunocompetentes⁵⁹ y también en el trasplante hepático¹⁵. Según lo anterior cabría suponer que la pauta de elección cuando se uti-

lizan estrategias de profilaxis basadas únicamente en la administración de fármacos antivirales orales, debería ser la combinación de un análogo nucleósido y un análogo nucleótido. En un estudio reciente, Gane et al⁵⁶ demostraron la eficacia de la utilización de LAM y ADV sin GGHI en pacientes con ADN VHB pre-TH < 3 log UI/ml. Sin embargo, la recomendación de utilizar fármacos antivirales en combinación no parece tan clara cuando se utilizan fármacos con barrera genética alta a la resistencia. De hecho, en el estudio inicial de Fung et al no se detectaron mutaciones asociadas a resistencias a ETV después de una mediana de seguimiento de 26 meses post-TH⁵⁴ y este hecho parece mantenerse con seguimientos más prolongados⁵⁵. Es muy probable, por lo tanto, que en la época de los antivirales con barrera genética alta a la resistencia, estos puedan utilizarse en monoterapia en los esquemas de profilaxis de la hepatitis B recurrente sin GGHI.

Factores del paciente y factores virológicos favorecedores de una profilaxis sin gammaglobulina hiperinmune

La decisión de utilizar un esquema profiláctico sin GGHI puede ser más fácil en los pacientes con un riesgo bajo de recurrencia post-TH. Los valores de ADN VHB pre-TH y la presencia de resistencia a antivirales aparecen de forma consistente en la bibliografía como los factores predictivos de mayor importancia de la recidiva de la hepatitis B post-TH³⁶. Además parece que los pacientes con CHC pre-TH y, en particular, aquellos con recidiva del CHC post-TH, tienen un riesgo aumentado de hepatitis B recurrente frente a los pacientes sin CHC pre-TH^{60,61}.

Dado que el nivel de viremia en el momento del TH es un factor predictivo tan importante del riesgo de recidiva, el objetivo del tratamiento antiviral en los pacientes en lista de espera debería ser conseguir la supresión viral pretrasplante. Los pacientes en los que se consiguiera este objetivo serían los mejores candidatos a recibir una profilaxis sin GGHI. En la época actual y con los potentes fármacos antivirales disponibles, muy pocos pacientes deberían ser virémicos el día del TH. Sin embargo es posible que el TH tenga que realizarse antes de conseguir valores de ADN VHB indetectables en determinadas situaciones clínicas, por ejemplo, en pacientes con CHC o con cirrosis descompensada o en pacientes con insuficiencia hepática aguda grave. Por tanto, los pacientes virémicos en el momento del TH y los pacientes con CHC, especialmente aquellos con alto riesgo de recidiva tumoral post-TH, así como aquellos con opciones limitadas de tratamiento si fracasa la profilaxis (p. ej., los pacientes con coinfección delta), probablemente deberían recibir una estrategia más conservadora, basada en la administración de GGHI a largo plazo y antivirales orales.

Definición de recidiva de la hepatitis B

El concepto de hepatitis B recurrente se está redefiniendo en los últimos años. En la era de la GGHI, la persistencia o reaparición del HBsAg post-TH se consideraba un excelente marcador de reinfección del VHB y de hepatitis B recurrente. Sin embargo, en la época de los antivirales potentes y

esquemas de profilaxis sin GGHI, el HBsAg puede persistir o reaparecer en suero, mientras que los valores de ADN VHB séricos son indetectables y no hay evidencia de hepatitis en el injerto. Algunos autores sostienen que la reinfección del injerto es universal en los pacientes trasplantados por hepatitis B y que la detección del HBsAg en suero no es un marcador fiable del éxito o fracaso de la profilaxis⁵⁴. Sin embargo, estudios realizados hace muchos años, cuando no se disponía de ningún tipo de profilaxis, ya mostraron que la reinfección del injerto no era universal y que algunos pacientes aclaraban espontáneamente la infección. Los resultados de estudios en los que se ha podido retirar la profilaxis totalmente con éxito en un grupo seleccionado de pacientes apoyan este hecho. Así pues, la reinfección no ocurre en todos los pacientes y el HBsAg es un marcador útil de reinfección del injerto. Sin embargo, en la época actual de los antivirales potentes, es necesario definir más las consecuencias de la reinfección. El concepto de rebote virológico, recientemente propuesto por Fung et al (2013)⁵⁵, es útil a este respecto y debería ser incorporado a estudios futuros que valoren los resultados en pacientes trasplantados por hepatitis B.

Retirada de la gammaglobulina hiperinmune e inmunización activa

La inmunización activa con vacuna frente al VHB después del TH supone una alternativa teórica atractiva, frente a la administración indefinida de la GGHI. Sin embargo, esta estrategia ha ofrecido resultados muy dispares y su utilización es muy controvertida⁶²⁻⁶⁴. Datos recientes sugieren que la administración de dosis de recuerdo, la utilización de vacunas recombinantes de tercera generación⁶⁵ o la adición de sustancias adyuvantes junto con la vacuna pueden aumentar la respuesta a esta y reducir la formación de mutantes de escape⁶⁶, pero, de nuevo, los resultados de los estudios son contradictorios⁶⁷. Se necesitan más estudios con un número importante de pacientes antes de que esta estrategia se pueda recomendar como alternativa a la inmunoprofilaxis pasiva.

¿Se puede retirar totalmente la profilaxis de la hepatitis B en algún momento?

Aunque hay una cierta variabilidad entre los centros respecto a las estrategias profilácticas de la hepatitis B recurrente utilizadas, en lo que existe un acuerdo prácticamente unánime es en que la profilaxis debe administrarse de por vida. La necesidad de administrar la profilaxis indefinidamente se basa en los resultados de diferentes estudios, que muestran la detección frecuente de ADN VHB en suero, linfocitos e hígado en pacientes trasplantados por hepatitis B sin evidencia serológica de hepatitis B, con independencia del esquema de profilaxis utilizado⁶⁸⁻⁷¹.

Un estudio muy reciente ha cuestionado el dogma de la profilaxis indefinida⁷². En este estudio, se evaluó la eficacia y seguridad de una pauta de retirada total de la profilaxis en una cohorte de 30 pacientes con bajo riesgo basal de hepatitis B recurrente post-TH (HBeAg(-) y ADN VHB indetectable en el momento del TH). Los pacientes habían reci-

bido profilaxis con LAM (+/- ADV) y GGHI durante un tiempo mínimo de 3 años post-TH y se requería por protocolo que el ADN VHB total y el ADNccc fueran negativos en las biopsias basales. Utilizando un esquema escalonado y la ausencia de ADN VHB total y ccc en hígado como guía (lo que requería la realización de 4 biopsias hepáticas por protocolo), los autores retiraron secuencialmente, a intervalos de 6 meses, la profilaxis (primero la GGHI y luego los antivirales). Globalmente, 25 (83,4%) de los 30 pacientes no presentaron evidencia serológica de recidiva tras una mediana de seguimiento de 28,7 meses después de la retirada de la profilaxis. De los 5 pacientes con recidiva, en 1 esta ocurrió poco tiempo después de la retirada de la GGHI, mientras todavía estaba recibiendo LAM, y en los otros 4 después de la retirada del fármaco antiviral (en 3 casos LAM y en 1 caso LAM + ADF). El ADN VHB total o ccc fue negativo en 23 de los 25 pacientes sin recidiva en todas las biopsias realizadas durante el estudio. En 2 pacientes, el ADN VHB ccc, pero no el ADN VHB total, fue positivo en la biopsia hepática realizada a los 12 meses de la retirada total de la profilaxis. De los 5 pacientes con recidiva, el ADN VHB total fue positivo en las biopsias hepáticas de protocolo en todos ellos, en 1 en la biopsia realizada previa a la retirada del antiviral y en los otros 4, en las biopsias realizadas a los 6 y 12 meses tras la retirada de la profilaxis.

Los resultados de este estudio sugieren que la utilización de métodos de biología molecular muy sensibles podría ser útil para identificar un subgrupo de pacientes en los que se podría retirar totalmente la profilaxis. Sin embargo se necesitan estudios adicionales que confirmen estos datos. Además, en el estudio de Lenci et al (2011)⁷² sorprende la tasa tan baja de detección de ADN VHB en las biopsias basales en comparación con estudios previos, lo que despierta ciertas dudas sobre la generalización de los resultados del estudio. Por otro lado, como la experiencia en los pacientes en profilaxis con GGHI ha demostrado, se necesitan seguimientos más prolongados para establecer el verdadero riesgo de recidiva a largo plazo. Además, desde el punto de vista práctico, basar la decisión de retirar la profilaxis según los resultados de ADN VHB total y ccc en muestras histológicas tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, el protocolo del estudio de Lenci et al obliga a la realización de varias biopsias. Por otro lado, las técnicas de cuantificación del ADN VHB total o ccc en hígado no están estandarizadas, lo que dificulta la interpretación de los resultados y la toma de decisiones basándose en estos. En el momento actual, una cuestión clave es si la metodología actual de detección de ADN VHB total y ccc en hígado está preparada para su uso rutinario en la práctica clínica, justificando, por tanto, la realización de biopsias hepáticas de protocolo por este motivo. En el estudio de Lenci et al, la ausencia de ADN VHB total y ccc en la biopsia basal no fue una garantía absoluta del éxito de la retirada de la profilaxis, ya que 5 pacientes con ADN VHB total y ccc indetectable en las biopsias basales presentaron recidiva de la hepatitis B. El estudio de Lenci et al muestra que la utilidad de estos métodos virológicos en la práctica clínica, probablemente por problemas de sensibilidad y falta de estandarización, no está probada en el momento actual. Por otro lado, el significado de la detección de ADN VHB total, en ausencia de ADN VHB ccc, en pacientes que no presentaron recidiva, es también incierto

y puede reflejar problemas de especificidad de la técnica y, por tanto, la existencia de resultados falsos positivos.

Basándose en las consideraciones anteriores, la retirada total de la profilaxis no es una estrategia aceptada en la actualidad y se necesitan estudios que confirmen los resultados del estudio italiano. De la misma forma, la realización de biopsias frecuentes de protocolo para monitorizar la replicación del VHB no está actualmente justificada en la práctica clínica diaria.

Profilaxis individualizada en receptores de trasplante hepático por hepatitis B

En las 2 últimas décadas, nuestro conocimiento de la mejor forma de prevenir la hepatitis B recurrente ha aumentado de forma considerable. Con los esquemas de profilaxis actuales, la supervivencia de los pacientes trasplantados por hepatitis B es igual o incluso superior a la de los trasplantados por otras etiologías^{2,3}. La GGHI ha sido un componente crucial en todas las estrategias profilácticas, pero su alto coste relativo (sobre todo si se utiliza la formulación i.v. y a dosis altas), la escasa disponibilidad en algunos países y los inconvenientes para los pacientes (administración parenteral y necesidad de acudir periódicamente al hospital) han favorecido la investigación de pautas basadas en la minimización de la dosis de GGHI o en su retirada. Hay evidencias muy importantes a favor de que la GGHI puede retirarse con éxito en poblaciones seleccionadas, específicamente en los pacientes con bajo riesgo de recidiva.

Es importante, sin embargo, no perder de vista que, aunque es lícito que se sigan intentando refinar las pautas de profilaxis, teniendo en consideración factores como el coste o conveniencia para el paciente, no debemos comprometer los resultados en términos de prevención de la hepatitis B recurrente, ya que, en definitiva, prevenir la recidiva siempre será mejor que tratarla.

A la hora de plantear el esquema de profilaxis deben tenerse en cuenta diferentes tipos de factores: del paciente, virológicos y relacionados con los fármacos antivirales (fig. 1).

En los pacientes con riesgo bajo de recidiva, una pauta de profilaxis libre de GGHI o con GGHI administrada durante un período limitado (1-6 meses) será eficaz y segura en la mayoría, si se utilizan antivirales con alta barrera genética a la resistencia y no hay problemas de adherencia. Sin embargo, en pacientes con valores altos de ADN VHB pretrasplante, resistencia a fármacos antivirales, con CHC con alto riesgo de recidiva tumoral post-TH o con opciones de tratamiento limitadas si fracasa la profilaxis (pacientes con coinfección delta, resistencia a antivirales), es preferible instaurar una profilaxis más conservadora, basada en la combinación de antivirales y GGHI a largo plazo.

Conclusiones

- La gammaglobulina antihepatitis B ha jugado un papel principal en los esquemas de profilaxis de la hepatitis B recurrente desde su introducción a principio de los años noventa.
- La combinación de gammaglobulina antihepatitis B a dosis bajas y antivirales se considera, hoy en día, el estándar de

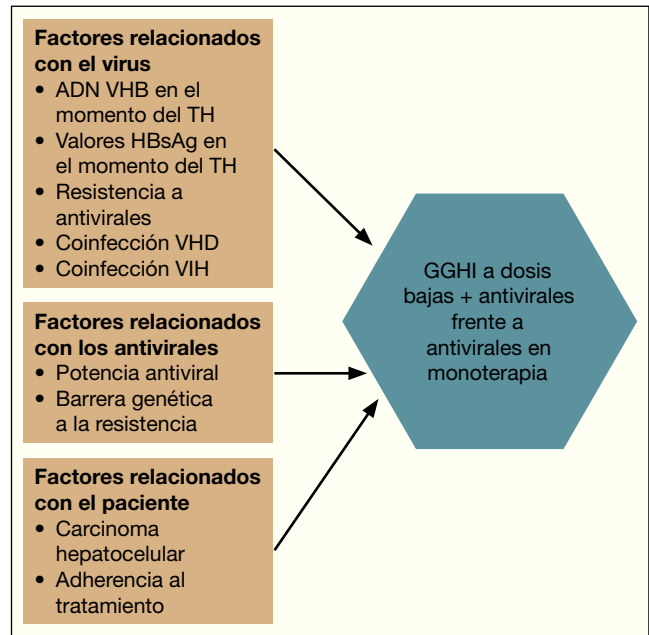


Figura 1 Esquema de profilaxis en función de los diferentes factores (del paciente, virológicos y relacionados con los fármacos antivirales). GGHI: gammaglobulina hiperinmune; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B; VHD: virus de la hepatitis D; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TH: trasplante hepático.

la profilaxis de la hepatitis B recurrente, frente al que se deben comparar las nuevas estrategias profilácticas.

- En la época actual, ETV (excepto en pacientes con resistencia a LAM) o TDF se consideran los antivirales de elección en las pautas de profilaxis en combinación.
- En los pacientes con profilaxis en combinación es posible la retirada de la gammaglobulina tras un período todavía no bien establecido en pacientes con bajo riesgo basal de recidiva, específicamente los pacientes con valores de ADN VHB indetectables en el momento del trasplante, que muestren buena adherencia al tratamiento antiviral.
- En los pacientes con profilaxis en combinación, la retirada de la GGHI es más segura cuando se utilizan antivirales con barrera genética alta a la resistencia, como ETV o TDF.
- Las pautas de profilaxis libres de gammaglobulina, basadas únicamente en la administración de fármacos antivirales orales desde el inicio, parecen seguras y eficaces si se utilizan fármacos con barrera genética alta a la resistencia y en pacientes con bajo riesgo basal de hepatitis B recurrente sin opciones limitadas de tratamiento si la profilaxis fracasa.
- La profilaxis de la hepatitis B debe mantenerse indefinidamente. La retirada total de la profilaxis no es una estrategia admitida en la actualidad fuera del contexto de ensayos clínicos.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11:97-107.
- Kim WR, Poterucha JJ, Kremers WK, Ishitani MB, Dickson ER. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Liver Transpl.* 2004;10:968-74.
- Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol.* 2013;58:287-96.
- 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.
- 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.
- Ghany MG, Ayola B, Villamil FG, Gish RG, Rojter S, Vierling JM, et al. Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology.* 1998;27:213-22.
- Terrault NA, Zhou S, McCorry RW, Pruett TL, Lake JR, Roberts JP, et al. Incidence and clinical consequences of surface and polymerase gene mutations in liver transplant recipients on hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology.* 1998;28:555-61.
- Devlin J, Smith HM, O'Grady JG, Portmann B, Tan KC, Williams R. Impact of immunoprophylaxis and patient selection on outcome of transplantation for HBsAg-positive liver recipients. *J Hepatol.* 1994;21:204-10.
- 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.
- Terrault NA, Zhou S, Combs C, Hahn JA, Lake JR, Roberts JP, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology.* 1996;24:1327-33.
- Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med.* 1999;341:1256-63.
- Fontana RJ, Keeffe EB, Carey W, Fried M, Reddy R, Kowdley KV, et al; National Institutes of Health Hepatitis B Virus Orthotopic Liver Transplantation Study Group. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl.* 2002;8:433-9.
- Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al; Lamivudine North American Transplant Group. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;33:424-32.
- Limquiao JL, Wong J, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, et al. Lamivudine monoprophyllaxis and adefovir salvage for liver transplantation in chronic hepatitis B: a seven-year follow-up study. *J Med Virol.* 2009;81:224-9.
- Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl.* 2007;13:349-60.
- Markowitz 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.
- Chen J, Yi L, Jia JD, Ma H, You H. Hepatitis B immunoglobulins and/or lamivudine for preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:872-9.
- Katz LH, Paul M, Guy DG, Tur-Kaspa R. Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:292-308.
- Loomba R, Rowley AK, Wesley R, Smith KG, Liang TJ, Pucino F, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:696-700.
- Rao W, Wu X, Xiu D. Lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation: a meta-analysis. *Transpl Int.* 2009;22:387-94.
- Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2011;17:1176-90.
- Cai CJ, Lu MQ, Chen YH, Zhao H, Li MR, Chen GH. Clinical study on prevention of HBV re-infection by entecavir after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26:208-15.
- Degertekin B, Han SH, Keeffe EB, Schiff ER, Luketic VA, Brown RS Jr, et al; NIH HBV-OLT Study Group. Impact of virologic breakthrough and HBIG regimen on hepatitis b recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:1823-33.
- Gao YJ, Zhang M, Jin B, Meng FP, Ma XM, Liu ZW, et al. A clinical-pathological analysis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:554-60.
- Ishigami M, Onishi Y, Ito T, Katano Y, et al. Anti-hepatitis B surface immunoglobulin reduction in early postoperative period after liver transplantation in hepatitis B virus-positive patients. *Hepatol Res.* 2011;41:1189-98.
- Jiménez-Pérez M, Sáez-Gómez AB, Mongil Poce L, Lozano-Rey JM, De la Cruz-Lombardo J, Rodrigo-López JM. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir for prophylaxis and treatment of hepatitis B recurrence post-liver transplant. *Transplant Proc.* 2010;42:3167-8.
- Kim YK, Kim SH, Lee SD, Park SJ. Clinical outcomes and risk factors of hepatitis B virus recurrence in patients who received prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin following liver transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45:3052-6.
- Lee S, Kwon CH, Moon HH, Kim TS, Roh Y, Song S, et al. Antiviral treatment for hepatitis B virus recurrence following liver transplantation. *Clin Transplant.* 2013;27:E597-604.
- Na GH, Kim DG, Han JH, Kim EY, Lee SH, Hong TH, et al. Prevention and Risk Factors of Hepatitis B Recurrence after Living Donor Liver Transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:151-6.
- Perrillo R, Buti M, Durand F, Charlton M, Gadano A, Cantisani G, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl.* 2013;19:887-95.
- Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Yoshizawa A, et al. Efficacy and safety of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living-donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2013;43:67-71.
- Xi ZF, Xia Q, Zhang JJ, Chen XS, Han LZ, Wang X, et al. The role of entecavir in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Dig Dis.* 2009;10:321-7.
- Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High Genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Am J Transplant.* 2013;13:353-62.
- Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al; Australasian Liver Transplant Study Group. Lamivudine

- plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology*. 2007;132:931-7.
35. Zheng S, Chen Y, Liang T, Lu A, Wang W, Shen Y, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin prophylaxis. *Liver Transpl*. 2006;12:253-8.
 36. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, Carezzi S, Premoli A, Debernardi-Venon W, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl*. 2005;11:402-9.
 37. Jiang L, Yan L, Li B, Wen T, Zhao J, Jiang L, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence posttransplantation using lamivudine and individualized low-dose hepatitis B immunoglobulin. *Am J Transplant*. 2010;10:1861-9.
 38. Cholongitas E, Vasiliadis T, Antoniadis N, Goulis I, Papanikolaou V, Akriviadis E. Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with newer nucleos(t)ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:479-87.
 39. Nath DS, Kalis A, Nelson S, Payne WD, Lake JR, Humar A. Hepatitis B prophylaxis post-liver transplant without maintenance hepatitis B immunoglobulin therapy. *Clin Transplant*. 2006;20:206-10.
 40. Neff GW, Kemmer N, Kaiser TE, Zacharias VC, Alonzo M, Thomas M, et al. Combination therapy in liver transplant recipients with hepatitis B virus without hepatitis B immune globulin. *Dig Dis Sci*. 2007;52:2497-500.
 41. Park SJ, Paik SW, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Kim SJ, et al. Is lamivudine with 1-week HBIg as effective as long-term high-dose HBIg in HBV prophylaxis after liver transplantation? *Transplant Proc*. 2002;34:1252-4.
 42. Saab S, Desai S, Tsaai D, Durazo F, Han S, McClune A, et al. Posttransplantation hepatitis B prophylaxis with combination oral nucleoside and nucleotide analog therapy. *Am J Transplant*. 2011;11:511-7.
 43. Stravitz RT, Shiffman ML, Kimmel M, Puri P, Luketic VA, Sterling RK, et al. Substitution of tenofovir/emtricitabine for Hepatitis B immune globulin prevents recurrence of hepatitis B after liver transplantation. *Liver Int*. 2012;32:1138-45.
 44. Yi NJ, Lee KW, Kong SY, Park KU, Lee KB, Hong G, et al. Outcome of various treatments for posttransplant hepatitis B virus recurrence. *World J Surg*. 2013;37:812-9.
 45. Yuefeng M, Weili F, Wenxiang T, Ligang X, Guiling L, Hongwei G, et al. Long-term outcome of patients with lamivudine after early cessation of hepatitis B immunoglobulin for prevention of recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2011;25:517-22.
 46. Weber NK, Forman LM, Trotter JF. HBIg discontinuation with maintenance oral anti-viral therapy and HBV vaccination in liver transplant recipients. *Dig Dis Sci*. 2010;55:505-9.
 47. Wesdorp DJ, Knoester M, Braat AE, Coenraad MJ, Vossen AC, Claas EC, et al. Nucleoside plus nucleotide analogs and cessation of hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation in chronic hepatitis B is safe and effective. *J Clin Virol*. 2013;58:67-73.
 48. Wong SN, Chu CJ, Wai CT, Howell T, Moore C, Fontana RJ, et al. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Transpl*. 2007;13:374-81.
 49. Angus PW, Patterson S, Strasser SI, McCaughan GW, Gane E. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIg in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology*. 2008;48:1460-6.
 50. 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.
 51. Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, Martin P, Pungpapong S, Schiano T, et al. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19:594-601.
 52. Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, González A, Miras M, et al. Adherence to lamivudine after an early withdrawal of hepatitis B immune globulin plays an important role in the long-term prevention of hepatitis B virus recurrence. *Transplantation*. 2007;84:650-4.
 53. Ahn J, Cohen SM. Prevention of hepatitis B recurrence in liver transplant patients using oral antiviral therapy without long-term hepatitis B immunoglobulin. *Hepatitis monthly*. 2011;11:638-45.
 54. Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011;141:1212-9.
 55. Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:942-8.
 56. Gane EJ, Patterson S, Strasser SI, McCaughan GW, Angus PW. Combination of lamivudine and adefovir without hepatitis B immune globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2013;19:268-74.
 57. Genzini T, Dos Santos RG, Pedrosa C, Curvelo LA, Noujaim HM, Crescentini F, et al. Liver transplantation in bearers of hepatitis B associated or not with delta hepatitis in the age of the new antiviral drugs: is hyperimmune globulin still necessary? *Transplant Proc*. 2010;42:496-7.
 58. Wadhawan M, Gupta S, Goyal N, Taneja S, Kumar A. Living related liver transplantation for hepatitis B-related liver disease without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Liver Transpl*. 2013;19:1030-5.
 59. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2007;133:1445-51.
 60. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, Sebah M, Roche B, Fallot G, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008;134:1890-9; quiz 2155.
 61. Saab S, Yeganeh M, Nguyen K, Durazo F, Han S, Yersiz H, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma and hepatitis B reinfection in hepatitis B surface antigen-positive patients after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15:1525-34.
 62. Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, Petrolati A, Araco A, Zazza S, et al. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2002;35:176-81.
 63. Sánchez-Fueyo A, Martínez-Bauer E, Rimola A. Hepatitis B vaccination after liver transplantation. *Hepatology*. 2002;36:257-8; author reply 258-9.
 64. Tahara H, Tanaka Y, Ishiyama K, Ide K, Shishida M, Irei T, et al. Successful hepatitis B vaccination in liver transplant recipients with donor-specific hyporesponsiveness. *Transpl Int*. 2009;22:805-13.
 65. Lo CM, Lau GK, Chan SC, Fan ST, Wong J. Efficacy of a pre-S containing vaccine in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Am J Transplant*. 2007;7:434-9.

66. Bienzle U, Gunther M, Neuhaus R, Vandepapeliere P, Vollmar J, Lun A, et al. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease. *Hepatology*. 2003;38:811-9.
67. Starkel P, Stoffel M, Lerut J, Horsmans Y. Response to an experimental HBV vaccine permits withdrawal of HBIg prophylaxis in fulminant and selected chronic HBV-infected liver graft recipients. *Liver Transpl*. 2005;11:1228-34.
68. Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, Van Marle G, Roberts JP, Michalak TI, Terrault NA. Hepatitis B virus quasispecies in hepatic and extrahepatic viral reservoirs in liver transplant recipients on prophylactic therapy. *Liver Transpl*. 2011;17:955-62.
69. Freshwater DA, Dudley T, Cane P, Mutimer DJ. Viral persistence after liver transplantation for hepatitis B virus: a cross-sectional study. *Transplantation*. 2008;85:1105-11.
70. Hussain M, Soldevila-Pico C, Emre S, Luketic V, Lok AS; NIH HBV-OLT Study Group. Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:1137-44.
71. 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.
72. Lenci I, Tisone G, Di Paolo D, Marcuccilli F, Tarciotti L, Ciotti M, et al. Safety of complete and sustained prophylaxis withdrawal in patients liver-transplanted for HBV-related cirrhosis at low risk of HBV recurrence. *J Hepatol*. 2011;55:587-93.