



## TRASPLANTE HEPÁTICO

# Tratamiento de la reactivación del virus de la hepatitis B en el trasplante

Miguel Ángel Simón

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, Zaragoza, España

### PALABRAS CLAVE

Trasplante hepático;  
Virus hepatitis B;  
Reactivación

### Resumen

La indicación de trasplante hepático (TH) por infección por el virus de la hepatitis B (VHB) representa un 5-10%, con tendencia a la disminución, en gran medida por la eficacia de los fármacos antivirales. De igual forma, el uso de análogos de nucleót(s)idos, con o sin gammaglobulina específica, ha evitado la recurrencia del VHB. La recurrencia post-TH del VHB la podemos definir por la reaparición de HBsAg circulante y ADN VHB detectable en dos determinaciones. El tratamiento se basa en el uso de análogos de nucleót(s)idos, igual que en pacientes no trasplantados, y está basado en los mismos principios. La inmunosupresión profunda de los pacientes con TH sometidos hace que los niveles de ADN VHB estén muy elevados y requieran una rápida y eficaz supresión de la replicación viral. Entecavir y tenofovir son los tratamientos de primera línea. Tenofovir es eficaz frente a pacientes *naïve* y con resistencias a lamivudina. Entecavir es muy eficaz frente a pacientes *naïve* pero debe restringirse en los casos de tratamiento previo con lamivudina. © 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Liver transplantation;  
Hepatitis B virus;  
Reactivation

### Treatment hepatitis B reactivation in the transplant

### Abstract

The indication for liver transplantation for those with hepatitis B virus (HBV) infection represents some 5%-10%, with a declining trend, due in large measure to the efficacy of antiviral drugs. Similarly, the use of nucleoside/nucleotide analogues, with or without specific gamma globulin, has helped prevent HBV infection recurrence. The posttransplantation recurrence of HBV infection can be defined as the reappearance of circulating HBsAg and HBV DNA detectable in 2 measurements. Treatment is based on the use of nucleoside/nucleotide analogues, as with patients who have not been transplanted, and is based on the same principles. Profound immunosuppression of patients with liver transplants causes the HBV DNA levels to be very high and requires rapid and effective viral replication suppression. Entecavir and tenofovir are the first-line treatments. Tenofovir is effective for treatment-naïve patients and those with lamivudine-resistance. Entecavir is highly effective for treatment-naïve patients but should be restricted in cases of prior treatment with lamivudine. © 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Eficacia de los nuevos antivirales

Un 15-30% de los pacientes con infección por virus de la hepatitis B (VHB) tiene riesgo de desarrollar cirrosis hepática y complicaciones que pueden necesitar un trasplante hepático (TH)<sup>1</sup>. La indicación de TH por infección VHB representa un 5-10% en España y en Europa, aunque la tendencia es a la disminución<sup>2,3</sup>. Hasta hace unas décadas, el pronóstico del TH en VHB era nefasto debido a la recidiva universal de la infección, con riesgo de pérdida del injerto y disminución de la supervivencia. Sin embargo, con las medidas de profilaxis actuales, análogos de nucleót(s)idos (AN) y gammaglobulina antihepatitis B (GGHB), la recurrencia del VHB se sitúa en el 9%, con una supervivencia de más del 85% a 5 años<sup>1,4</sup>. Este cambio se debe a los nuevos fármacos antivirales, que son capaces de prevenir y tratar la infección VHB en el TH<sup>5</sup>.

Actualmente hay 5 fármacos aprobados para el tratamiento de la infección VHB: lamivudina (LAM), adefovir (ADV), telvibudina (LdT), entecavir (ETV) y tenofovir (Tdf). Estos últimos, ETV y Tdf, actualmente se consideran de primera línea en el tratamiento de la infección VHB debido a su elevada eficacia y baja tasa de resistencias<sup>6,7</sup>. Es de suponer que, con el uso de ETV y Tdf, el número de pacientes que alcanzan ADN VHB indetectable antes del TH será mucho mayor evitando la recurrencia tras el TH y posiblemente la necesidad de GGHB<sup>4</sup>.

La eficacia de los nuevos AN ha cambiado drásticamente el pronóstico de la infección VHB evitando la progresión a cirrosis, la descompensación hepática, el carcinoma hepatocelular y, finalmente, evitando o retrasando el TH en algunos pacientes<sup>2,8-12</sup>.

Por ello, las asociaciones española y europea para el estudio del hígado (AEEH y EASL) recomiendan que todos los pacientes con infección VHB antes del TH sean tratados energícamente para eliminar la replicación viral<sup>6,7</sup>.

## Definición

La recurrencia post-TH del VHB la podemos definir por la reaparición de antígeno de superficie del VHB (HBsAg) circulante y ADN VHB detectable en 2 determinaciones<sup>12,13</sup>. No está bien establecido a partir de qué valor de ADN VHB se debería considerar (posiblemente los casos con  $> 3 \log_{10}$  UI). Con las técnicas actuales de PCR de alta sensibilidad, es posible detectar tras el TH niveles bajos de ADN VHB en suero, hígado y células mononucleares independientemente de la profilaxis utilizada. Esto sugiere la existencia de infección oculta VHB, e implica un riesgo de recurrencia si se suspende la profilaxis<sup>12-17</sup>.

Por otro lado, en pacientes con profilaxis basada solo en antivirales, tras suspender GGHB es posible detectar HBsAg sin ADN VHB<sup>18-20</sup> como consecuencia de la retirada de GGHB y, posiblemente, no tiene expresión clínica.

## Mecanismos de recurrencia

La reinfección VHB puede ser consecuencia de una infección inmediata del injerto por las partículas circulantes VHB

o de forma tardía por partículas VHB provenientes de localizaciones extrahepáticas. Con la profilaxis basada en antivirales (p. ej., LAM), los títulos de HBsAg descienden de forma progresiva hasta ser indetectables. La causa de la reinfección en un paciente que recibe LAM y es cumplidor es la aparición de mutaciones de la polimerasa<sup>21</sup>.

Si los pacientes reciben profilaxis solo con GGHB, la reinfección VHB puede ser consecuencia de una superproducción de VHB en localizaciones extrahepáticas, de la aparición de mutantes de escape o de un título insuficiente de anti-HBs.

Independientemente de la profilaxis realizada, el factor de riesgo más importante en la recurrencia VHB es la carga viral en el momento del TH<sup>4</sup>. Los estudios iniciales se realizaron con técnicas de hibridación molecular cuyo límite de detección era más elevado que el actual, por lo que es difícil establecer con certeza el término replicación viral elevada, aunque se podría establecer el límite en 20.000 UI/ml<sup>22</sup>. También se asocian a un mayor riesgo de recidiva la presencia de antígeno "e" del VHB positivo (HBeAg+), la existencia de resistencias a LAM, coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), TH por carcinoma hepatocelular y una mala adherencia al tratamiento con AN previo al TH. Por el contrario, tienen bajo riesgo de recurrencia la presencia de HBeAg negativo, el fallo hepático fulminante o la coinfección virus de la hepatitis D<sup>12,23</sup>. Por tanto, el objetivo fundamental en los pacientes en lista de TH es lograr la indetectabilidad del ADN VHB antes del mismo o, al menos, una carga viral  $< 20.000$  UI/ml<sup>17,22</sup>. Recientemente se ha implicado como factor de riesgo la concentración de HBsAg pre-TH, pero los resultados necesitan confirmarse<sup>19</sup>.

## Historia natural de la recurrencia del virus de la hepatitis B

En el postoperatorio inmediato no se presentan signos de reinfección y no es hasta semanas después cuando se detecta mediante técnicas de inmunohistoquímica HBcAg en los hepatocitos. La mayoría de los episodios de reinfección VHB suceden dentro de los 3 años del TH: reaparece el HBsAg en suero, el valor de replicación VHB es alto ( $> 20.000$  UI/ml) y los viriones infectan el nuevo hígado. Antes de la aparición de los AN se producía una hepatitis lobulillar con evolución a hepatitis crónica e incluso formas más graves, como la hepatitis colestásica fibrosante, con una disminución de la supervivencia<sup>24</sup>.

Con las estrategias actuales basadas en AN, con o sin GGHB, el riesgo de reactivación está en torno al 9% a los 5 años y la mayoría de las recurrencias fueron por la aparición de mutaciones a LAM o GGHB<sup>4</sup>. Las estrategias basadas en administrar solo AN tras un período de tratamiento combinado con GGHB también se asocian a una recurrencia baja<sup>13,25</sup>.

ETV y Tdf, además de disminuir drásticamente la incidencia de reinfección, son capaces de rescatar a los pacientes con recurrencia en el período post-TH.

La infección de novo, en los pacientes sin infección previa de VHB, guarda relación con el uso de órganos anti-HBc y tiene una incidencia baja: 1,7-3,5%<sup>26</sup>.

Actualmente, la trascendencia clínica de la infección VHB post-TH es mucho menor de lo que era históricamente, debido a la existencia de AN que permiten rescatar a los pocos pacientes en los que fracasa la profilaxis. Además, los nuevos antivirales (ETV o TdF) son capaces de lograr la supresión viral incluso en pacientes con cepas resistentes<sup>17,27,28</sup>.

## Tratamiento de la recurrencia del virus de la hepatitis B

El tratamiento se basa en el uso de AN, igual que en pacientes no trasplantados, y está basado en los mismos principios<sup>6,7</sup>. La inmunosupresión profunda de los pacientes con TH sometidos hace que los valores de ADN VHB estén muy elevados y requieran una rápida y eficaz supresión de la replicación viral<sup>12</sup>.

La elección del AN dependerá de las características del paciente, de los tratamientos que haya recibido y de la comorbilidad. La experiencia publicada más importante es con LAM y ADV, pero el riesgo de resistencias en el caso de LAM y la menor potencia antiviral y el riesgo de nefrotoxicidad en el de ADV hacen que sean fármacos de segunda línea<sup>29</sup>. Al igual que ocurre con los pacientes inmunocompetentes, ETV y TdF son los fármacos de primera línea para el tratamiento de la recidiva VHB en el TH<sup>6</sup>. La combinación de AN fue utilizada hace unos años, sobre todo en pacientes con cirrosis descompensada o TH para evitar el riesgo de resistencias, pero actualmente el uso de tratamiento combinado aporta pocas ventajas, incluso en pacientes con carga viral elevada<sup>30,31</sup>.

La disponibilidad de fármacos antivirales potentes, seguros y sin apenas resistencias ha permitido que la mayoría de los pacientes con recurrencia VHB pueda sobrevivir sin perder el injerto<sup>12</sup>. Los datos de eficacia y seguridad de ETV y TdF en TH son escasos, algunos han sido publicados como casos únicos, en forma de *abstract* o bien en el contexto de estudios de profilaxis de la recidiva.

**Entecavir.** Es un análogo de los nucleósidos con una gran potencia antiviral, eficacia clínica y una incidencia muy baja de resistencias en pacientes no expuestos a AN. Esta baja tasa de resistencias se debe a que para su aparición se requiere la presencia de la mutación YMDD de LAM en la transcriptasa reversa (M204V/I y L180M) en combinación con T184, S202 y M250, es decir, requiere múltiples mutaciones por tener una barrera genética alta. Así, en pacientes *naïve* la incidencia de resistencias es < 1,2% a 5 años, pero puede alcanzar el 35% a 4 años en pacientes con resistencias a LAM<sup>32</sup> y puede ser mayor en el TH. Por eso, no se debe utilizar como fármaco de primera línea en pacientes expuestos a LAM.

Shim et al (2010) trataron a 70 pacientes con cirrosis descompensada en práctica clínica y los compararon con 144 pacientes compensados. El ADN VHB se negativizó en el 89% de los pacientes y casi el 50% tuvo mejoría del Child Pugh y una supervivencia sin TH del 87%<sup>33</sup>. Estos datos fueron posteriormente corroborados por Liaw et al<sup>34,35</sup> en 2 estudios aleatorizados de cirrosis descompensada. En comparación con ADV, ETV consiguió una mayor reducción del ADN VHB,

con una indetectabilidad del 57 frente al 20% a las 48 semanas y con un nivel de seguridad excelente<sup>34</sup>. Frente a emtricitabina + TdF, la supresión de ADN VHB fue similar en pacientes *naïve*. Sin embargo, en pacientes con resistencias a LAM, TdF fue superior a ETV (el 71 frente al 33% de los pacientes lograron ADN VHB < 400 copias/ml)<sup>35</sup>. El grado de insuficiencia hepatocelular influyó en la mortalidad de los pacientes; así, en pacientes con cirrosis descompensada y Child Pugh < 9 no hubo ningún fallecimiento, por lo que el tratamiento debe ser precoz y antes de desarrollar grados más avanzados de insuficiencia hepática<sup>35,36</sup>.

En TH, Shakil et al (2012) comunicaron 9 pacientes tratados con 1 mg de ETV que habían presentado recurrencia tras profilaxis con LAM + GGHB. La carga basal fue de 9 log<sub>10</sub> copias/ml. En 7 casos se dispuso de seguimiento del ADN VHB y en 5 de ellos este disminuyó de forma significativa; 3 casos normalizaron las transaminasas y no presentaron efectos adversos<sup>37</sup>.

Hwang et al (2011) evaluaron la eficacia clínica del rescate con distintas estrategias de AN: LAM, LAM+ADV o ETV+ADV o ETV en pacientes con recurrencia tras profilaxis con monoterapia GGHB. Con estrategias basadas en ETV, la respuesta clínica fue excelente: el 91,8 frente al 44,4% con las basadas en ADV<sup>38</sup>.

Kamar et al (2008)<sup>28</sup> evaluaron 10 casos de TH o renal que habían desarrollado resistencia a ADV o LAM tratados con ETV 1 mg. La carga viral disminuyó en todos los casos y se logró la negatividad de ADN VHB en 5 casos en el primer año de tratamiento.

Fung et al (2011) evaluaron 80 pacientes con TH en los que se utilizó ETV como profilaxis sin GGHB. Diecinueve pacientes habían tomado LAM y no se detectaron resistencias en ninguno de ellos. Casi la mitad de los pacientes (41%) no recibió tratamiento previo al TH y solo en un 26% se logró un ADN VHB indetectable antes del TH. Tras el TH, ETV logró negativizar el HBsAg en el 86% durante el primer año. El factor clave para su eliminación fue la concentración de HBsAg pre-TH. Así, los pacientes con títulos bajos (< 3log<sub>10</sub>) tenían más probabilidad de seroconvertir que los de títulos altos (el 90 frente al 74%). Si al título bajo de HBsAg unimos un ADN VHB < 5 log<sub>10</sub> copias/ml, la seroconversión a 18 meses fue del 100%. En 18 pacientes, el HBsAg estaba presente al final del seguimiento, en 17 de ellos la carga viral fue < 35 copias/ml y ninguno presentó mutaciones VHB<sup>19</sup>.

En resumen, la eficacia ya conocida de ETV en pacientes con infección VHB, también lo es en el escenario del TH. En pacientes *naïve* es un fármaco de primera línea, no así en los casos de tratamiento previo con LAM.

**Tenofovir.** Es un análogo de los nucleótidos que actúa inhibiendo la transcriptasa reversa y es efectivo tanto para VIH como para VHB. Presenta una potencia antiviral alta, gran eficacia clínica y, hasta el momento, no se han detectado mutaciones<sup>39,41</sup>. Además se ha mostrado eficaz en pacientes con LAM-r<sup>42</sup>. Su eficacia se ha cuestionado en pacientes expuestos previamente a ADV por la presencia de mutaciones (rtA194T, rtN236T y rtA181V). Sin embargo, solo en los casos de carga viral muy elevada puede ser más aconsejable utilizar ETV en su rescate<sup>43,44</sup>.

En un estudio reciente, Liaw et al (2011)<sup>35</sup> aleatorizaron 112 pacientes con cirrosis descompensada a recibir TdF,

emtricitabina + TdF o ETV. Al cabo de 1 año de tratamiento, el 87,8% negativizó ADN VHB en el grupo de emtricitabina + TdF, frente al 70,5 y 72,7% en los grupos de TdF y ETV, respectivamente, pero la diferencia no fue significativa. La seroconversión HBeAg fue mayor en los grupos basados en TdF (el 21 frente al 0% en ETV). En todos los grupos mejoró la función hepática valorada por Child-Pugh y no hubo diferencias en la supervivencia.

En pacientes con TH, Neff et al trataron a 8 pacientes que desarrollaron resistencia a LAM-r, recidiva de VHB y no cumplían criterios de tratamiento de rescate con ADV. Se añadió 300 mg de TdF y disminuyó la carga viral en todos los casos, en 7 se negativizó y no se presentaron efectos adversos<sup>27,45</sup>.

Daude et al trataron a 7 pacientes (3 con TH) con infección VHB en los que había fracasado LAM, ADV o ETV. Al cabo de 1 año, 3 casos negativizaron ADN VHB y en todos bajó la carga viral<sup>46</sup>; por tanto, la respuesta fue menor que en los casos de pacientes inmunocompetentes expuestos a AN<sup>43,44</sup>. Durante el tiempo de tratamiento no hubo cambios en creatinina ni en valores de fósforo o microalbuminemia.

Los datos en TH demuestran la eficacia ya contrastada de TdF y la falta de efectos adversos, sobre todo nefrotóxicos.

*Tratamiento combinado de entecavir + tenofovir.* Se ha sugerido como posibilidad en pacientes con enfermedad hepática avanzada o TH, con el objetivo de conseguir una profunda inhibición de la replicación viral y evitar la aparición de resistencias que pudieran descompensar a estos pacientes. Los datos de la bibliografía sugieren que el tratamiento combinado tendía a ser algo más eficaz en pacientes con carga viral muy elevada en comparación con ETV<sup>47</sup>. En pacientes con múltiples resistencias, la combinación de ETV y TdF es muy eficaz. Peterson et al comunicaron los datos de 57 pacientes con enfermedad hepática avanzada que habían presentado resistencias o respuesta parcial al tratamiento con AN, la mayoría con LAM o ADV. Fue un tratamiento seguro, ya que no hubo efectos adversos graves, como acidosis láctica o insuficiencia renal, y muy eficaz: 51 de los 57 pacientes lograron ADN VHB indetectable<sup>48</sup>.

En el TH, en una serie de casos de hepatitis de novo tras un TH de donante anti-HBc sin profilaxis VHB, se indicó el tratamiento combinado ETV + TdF logrando, tras 12 meses, la indetectabilidad del ADN VHB<sup>49</sup>.

Se trata de una combinación muy eficaz, pero muy costosa desde el punto de vista económico, y solo sería justificable en casos de multiresistencia por exposición secuencial a AN de baja barrera genética<sup>48</sup>.

Igualmente, la combinación de emtricitabina + TdF se ha utilizado en el tratamiento de la infección por VHB, pero ETV y TdF en monoterapia tienen muy buenos resultados, incluso en pacientes con cirrosis descompensada. Los efectos secundarios graves fueron menos frecuentes en el grupo de tratamiento combinado frente a TdF o ETV<sup>35</sup>.

En el TH, también la combinación de emtricitabina + TdF se utilizó en 21 pacientes tratados con AN + GGHB como profilaxis, que se continuó con el tratamiento combinado<sup>50</sup>. En 3 casos (13%) hubo reaparición de HBsAg, uno de ellos no adherente, y en 2 casos desapareció con el tiempo. Tres casos presentaron insuficiencia renal aguda debida a los calcineurínicos, aunque en 2 casos se suspendió el tratamiento. Las cifras de calcio y fósforo no se modificaron.

En resumen, ETV y TdF son muy eficaces en los pacientes con TH. La elección del fármaco antiviral depende del tratamiento recibido antes de la reactivación, que determina el perfil de resistencias y de la presencia de comorbilidad, en especial insuficiencia renal. Los pacientes nunca tratados o con mutaciones del gen s pueden ser tratados indistintamente con ETV o TdF. El tratamiento combinado se puede considerar en algún caso. Debido al riesgo alto de resistencias, LAM y ADV no están indicados como tratamiento de primera línea. En pacientes con resistencias a (experiencia) LAM no se debe utilizar ETV en monoterapia por el riesgo de resistencia cruzada. En estos casos, el tratamiento de elección es TdF solo o en combinación con LAM. Por el contrario, en los pacientes con resistencia a ADV, la combinación de ETV + ADV es lo indicado, sobre todo si la carga viral es elevada, aunque TdF puede ser también eficaz.

### **Seguridad de entecavir y tenofovir. Toxicidad renal. Importancia de la disfunción renal en la elección del antiviral**

Los datos de seguridad de ETV y TdF en pacientes con TH son escasos, pero podemos asegurar, según los datos en no trasplantados, que son muy seguros. Hay 2 aspectos que se deben tener en consideración en el paciente con enfermedad hepática avanzada o TH: toxicidad mitocondrial y nefrotoxicidad.

Los AN utilizados en el tratamiento de la infección VHB inhiben la actividad de la ADN polimerasa del VHB produciendo una disminución de la replicación viral. Algunos pueden inhibir también la ADN polimerasa y mitocondrial, que puede llevar a una replicación mitocondrial alterada con pérdida o disfunción mitocondrial produciendo hepatomegalia, esteatosis y acidosis láctica<sup>51</sup>. La acidosis láctica se ha detectado en pacientes en tratamiento con AN, en especial con ETV, que presentan un deterioro grave de la función hepática<sup>52</sup>. Se observó en 5 pacientes con MELD (*model for end-stage liver disease*) > 20; por ello es aconsejable utilizar con precaución ETV en estos pacientes. Sin embargo, ni en los estudios de registro ni en pacientes en lista de TH se han presentado casos de acidosis láctica<sup>19</sup>. Aunque es una complicación poco frecuente debe vigilarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Todos los AN son excretados por vía renal y se debe realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal que requieran tratamiento con estos fármacos<sup>7,51</sup>. Además, los tratamientos con ADV y TdF se han asociado a toxicidad renal en estudios de humanos y animales<sup>51</sup>, y producen un daño tubular que clínicamente se caracteriza por un síndrome parecido al de Fanconi: acidosis metabólica, hipofosfatemia y glucosuria. Este daño desaparece rápidamente si se suspende el tratamiento, pero se puede desarrollar insuficiencia renal crónica si se mantiene y puede progresar a necrosis tubular aguda en casos de pacientes con daño renal previo o toma de nefrotóxicos concomitante<sup>53</sup>. Esta alteración es dependiente de la dosis y mucho más frecuente con ADV que con TdF.

La nefrotoxicidad glomerular por TdF es mucho menos frecuente en tratamientos de VHB<sup>40</sup>, pero se han comunicado casos de toxicidad tubular en tratamientos de pacientes

con infección VIH: un 22% de los pacientes tratados presentan alteración en la función tubular<sup>54</sup>, aunque no está bien establecido si son los fármacos antivirales o la propia patología asociada al VIH los responsables del posible deterioro renal. En un metaanálisis de más de 10.000 pacientes VIH con tratamientos basados en TdF hubo una discreta pérdida en la función renal en el grupo TdF,  $-3,92$  ml/min en el aclaramiento de creatinina (ACr) y un riesgo ligeramente superior de insuficiencia renal aguda, aunque no hubo casos de proteinuria, hipofosfatemia y fracturas<sup>55</sup>. El significado clínico de estas alteraciones fue muy leve, por lo que no se justifica la necesidad de restringir el uso de TdF en pacientes VIH.

En pacientes mono infectados por VHB hay muy poca evidencia de la toxicidad renal por TdF<sup>56</sup>. En estudios de práctica clínica de ETV y TdF no comparativos y publicados únicamente en forma de resumen, no se observaron efectos adversos graves. A nivel renal, los pacientes tratados con ETV tuvieron aumentos de creatinina en un 3% e hipofosfatemia en un 1%<sup>57</sup>. En pacientes con TdF, los aumentos de creatinina fueron del 0,8% y las modificaciones del ACr un 3% y solo hubo necesidad de modificar la dosis de TdF en un 5% de los casos<sup>58</sup>.

Recientemente se ha publicado una serie retrospectiva de práctica real de 80 pacientes tratados con TdF en monoterapia o combinación comparándola con 80 pacientes tratados con ETV en monoterapia<sup>59</sup>. Se evaluaron los incrementos de creatinina sérica, el ACr y los factores de riesgo implicados en el deterioro renal. En ambos grupos, la presencia de comorbilidades, como diabetes o ser portador de TH o renal, fue similar. El uso de ETV se asoció a un mayor riesgo de presentar creatinina elevada, mientras que TdF se asoció a valores bajos de ACr y a una mayor necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, los factores de riesgo asociados al deterioro renal fueron la existencia de insuficiencia renal previa y que el paciente fuera receptor de un TH o renal y no influyó el fármaco antiviral utilizado<sup>59</sup>. Un buen control de la función renal y el ajuste de la dosis del AN al ACr minimiza la aparición de insuficiencia renal, en especial en los pacientes receptores de trasplante de órganos o con insuficiencia renal previa<sup>59</sup>.

En el TH, la toma de inmunosupresores, en especial los derivados de la calcineurina, está íntimamente relacionada con el desarrollo de insuficiencia renal, un 30% de los pacientes con TH la desarrolla a lo largo de 10 años<sup>60</sup>, influyendo en la supervivencia y en el manejo de los pacientes. En el TH, con el uso más frecuente de ETV y TdF como profilaxis de la recidiva VHB, tenemos más datos sobre la seguridad y en especial sobre la alteración renal.

Cholongitas et al (2013) evaluaron la eficacia de la profilaxis en 47 pacientes con TH tratados con AN + GGHB. Todos los pacientes mantuvieron ADN VHB negativo, excepto en 3 (6,3%), todos fueron HBsAg+. En 24 pacientes se utilizó ETV o TdF solos o en combinación con LAM. La función renal se evaluó mediante ACr (MDRD) y algunos pacientes fueron valorados con mayor precisión mediante ACr<sup>51</sup>-EDTA<sup>61</sup>. Se compararon 38 pacientes con ADV o TdF frente a 9 con ETV monoprofilaxis. Hubo más pacientes con diabetes en el grupo de ETV que en el grupo TdF/ADV (el 44 frente al 13%). No hubo diferencias en creatinina sérica y ACr por MDRD, Cr-EDTA. Al cabo de 1 año, el ACr fue menor en el grupo de

TdF ( $69 \pm 15$  frente a  $85 \pm 25$  ml/min), pero no alcanzó significación estadística. Tampoco se presentaron cambios en los valores séricos de calcio y fósforo.

Saab et al (2011), en un estudio de profilaxis de recidiva VHB post-TH, trataron a 61 pacientes sin GGHB: 41 recibieron LAM + TdF, 19 ADV + LAM y 1 ETV + ADV<sup>20</sup>. Se observó la recurrencia con HBsAg+ en 2 casos sin ADN VHB y con alanina aminotransferasa normal. Durante todo el seguimiento ( $15 \pm 6,1$  meses) los valores de creatinina no se modificaron.

La osteomalacia hipofosfatémica aparece como consecuencia de la alteración del túbulo proximal, conduciendo a una alteración en la reabsorción de glucosa, aminoácidos y fosfatos<sup>62</sup>. En pacientes con VIH tratados con ADV o TdF se ha descrito un aumento de incidencia de osteomalacia debido a la alteración renal<sup>63</sup> que puede agravar la osteomalacia que ya presentan los enfermos hepáticos sometidos a TH<sup>64</sup>, pero esta alteración no se ha podido demostrar en pacientes VHB mono infectados tratados con TdF<sup>55</sup>.

La seguridad a largo plazo de ETV y TdF en TH es buena, aunque requiere más estudios a largo plazo. Independientemente del AN que se utilice se debe realizar ajuste de la dosis en pacientes con ACr  $< 50$  ml/min y mantener un control cercano de la función renal. Aunque hay dudas acerca de la nefrotoxicidad de TdF, este se ha mostrado seguro en pacientes con enfermedad hepática avanzada y en TH. No obstante, en casos de daño renal previo, ETV sería el fármaco de primera elección.

## Conclusiones

La introducción de los nuevos AN con una gran potencia y eficacia viral y una alta barrera genética a resistencias evitará la recurrencia VHB en el TOH y, en la mayoría de los casos, la necesidad de GGHB. Cuando las medidas profilácticas fallan, la reinfección requiere un tratamiento de acción rápida y eficaz con unos criterios parecidos a los de los pacientes no trasplantados. ETV y TdF son los tratamientos de primera línea. TdF es eficaz frente a pacientes *naïve* y LAM-r. ETV es muy eficaz frente a pacientes *naïve*, pero tiene disminuida su sensibilidad y un mayor riesgo de resistencias en pacientes con LAM-r. ETV únicamente debe restringirse en los casos de tratamiento previo con lamivudina.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48:335-52.
2. Kim WR, Terrault NA, Pedersen RA, Therneau TM, Edwards E, Hindman AA, et al. Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States. *Gastroenterology.* 2009;137:1680-6.
3. Beckebaum S, Kabar I, Cicinnati VR. Hepatitis B and C in liver transplantation: new strategies to combat the enemies. *Rev Med Virol.* 2013;23:172-93.

4. 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.
5. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, Burroughs AK. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int.* 2009;29:1294-305.
6. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012). *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:512-28.
7. EASL. EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-85.
8. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351:1521-31.
9. Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:674-89.
10. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2013;58:98-107.
11. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381:468-75.
12. Roche B, Samuel D. Treatment of patients with HBV-related decompensated cirrhosis and liver transplanted patients. *Clin Liver Dis.* 2013;17:451-73.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, Van Marle G, Roberts JP, Michalak TI, Terrault NA. Hepatitis B virus quasiespecies in hepatic and extrahepatic viral reservoirs in liver transplant recipients on prophylactic therapy. *Liver Transpl.* 2011;17:955-62.
17. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol.* 2012;56:1189-97.
18. 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.
19. 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.
20. Saab S, Desai S, Tsoai 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.
21. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;33:424-32.
22. Razonable RR. Management of viral infections in solid organ transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9:685-700.
23. Chun J, Kim W, Kim BG, Lee KL, Suh KS, Yi NJ, et al. High viremia, prolonged Lamivudine therapy and recurrent hepatocellular carcinoma predict posttransplant hepatitis B recurrence. *Am J Transplant.* 2010;10:1649-59.
24. 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.
25. 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.
26. Roche B, Samuel D, Gigou M, Feray C, Viroit V, Schmetts L, et al. De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *J Hepatol.* 1997;26:517-26.
27. 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.
28. Kamar N, Milioto O, Alric L, El Kahwaji L, Cointault O, Lavaysière L, et al. Entecavir therapy for adefovir-resistant hepatitis B virus infection in kidney and liver allograft recipients. *Transplantation.* 2008;86:611-4.
29. Beckebaum S, Sotiropoulos GC, Gerken G, Cicinnati VR. Hepatitis B and liver transplantation: 2008 update. *Rev Med Virol.* 2008;19:7-29.
30. Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, Dinh P, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. *Hepatology.* 2013;58:505-13.
31. Lok AS. Combination nucleos(t)ide analogue as initial treatment for chronic hepatitis B: Have we put this to rest? *Hepatology.* 2013;58:483-5.
32. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2006;130:2039-49.
33. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;52:176-82.
34. Liaw YF, Raptoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwan-dee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology.* 2011;54:91-100.
35. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology.* 2011;53:62-72.
36. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol.* 2012;57:442-50.
37. Shakil A, Lilly L, Angus P. Entecavir significantly reduces viral load in liver transplant recipients failing lamivudine therapy for HBV. *J Hepatol.* 2002;36:122.
38. Hwang S, Ahn CS, Song GW, Kim KH, Moon DB, Oh HB, et al. Posttransplantation prophylaxis with primary high-dose hepatitis B immunoglobulin monotherapy and complementary preemptive antiviral add-on. *Liver Transpl.* 2011;17:456-65.
39. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008;359:2442-55.
40. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev

- Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011;140:132-43.
41. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2013;59:434-42.
  42. Van Bommel F, Schernick A, Hopf U, Berg T. Tenofovir disoproxil fumarate exhibits strong antiviral effect in a patient with lamivudine-resistant severe hepatitis B reactivation. *Gastroenterology*. 2003;124:586-7.
  43. Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 2010;139:1207-17.
  44. Van Bommel F, De Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*. 2010;51:73-80.
  45. Neff GW, O'Brien C B, 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.
  46. Daude M, Rostaing L, Sauné K, Lavayssière L, Basse G, Esposito L, et al. Tenofovir therapy in hepatitis B virus-positive solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2011;91:916-20.
  47. Lok AS, Trinh H, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012;143:619-28 e611.
  48. Petersen J, Ratziu V, Buti M, Janssen HL, Brown A, Lampertico P, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: an international multicenter cohort study. *J Hepatol*. 2012;56:520-6.
  49. Jiménez-Pérez MA, Sáez-Gómez B, 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.
  50. 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.
  51. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49 Suppl:S185-95.
  52. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*. 2009;50:2001-6.
  53. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:804-17.
  54. Labarga P, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Rodríguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS*. 2009;23:689-96.
  55. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2010;51:496-505.
  56. Sadler MD, Coffin CS, Lee S. Entecavir for the treatment of patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:1363-9.
  57. Lampertico P, Vigano P, Soffredini R, Facchetti F, Minola E, Suter F, et al. Maintained long-term suppression of HBV replication in NUC-naïve patients with chronic hepatitis B treated with ETV monotherapy in field practice: the Italian multicenter experience. *Hepatology*. 2010;52 Suppl 1:S514A.
  58. Lampertico P, Soffredini R, Vigan M, et al. 2-year effectiveness and safety of tenofovir in 302 NUC-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter European study in clinical practice. *Hepatology*. 2011: abstract 1433.
  59. Gish RG, Clark MD, Kane SD, Shaw RE, Mangahas MF, Baqai S. Similar risk of renal events among patients treated with tenofovir or entecavir for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:941-6; quiz e968.
  60. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349:931-40.
  61. 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.
  62. Minemura M, Tokimitsu Y, Tajiri K, Nakayama Y, Kawai K, Kudo H, et al. Development of osteomalacia in a post-liver transplant patient receiving adefovir dipivoxil. *World J Hepatol*. 2012;2:442-6.
  63. Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, et al; Study 903E Team. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2007;8:164-72.
  64. Choudhary NS, Tomar M, Chawla YK. Hepatic osteodystrophy is common in patients with noncholestatic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2011;56:3323-7.