



## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

# Profilaxis y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B en el trasplante hepático. VII Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático



Inmaculada Fernández<sup>a</sup>, Juan Manuel Pascasio<sup>b</sup> y Jordi Colmenero<sup>c,\*</sup>,  
en nombre del grupo de trabajo para el VII consenso de la SETH

<sup>a</sup> Sociedad Española de Trasplante Hepático, Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup> Sociedad Española de Trasplante Hepático, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>c</sup> Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Univ. Barcelona, Barcelona, España

### PALABRAS CLAVE

Infección adquirida;  
Donante anticore;  
Inmunoglobulina  
específica;  
Análogos nucleósidos;  
Vacuna

**Resumen** A pesar del consenso universal sobre la necesidad de administrar profilaxis para evitar la recurrencia de la hepatitis B después del trasplante hepático (TH), no existen hasta el momento unas recomendaciones nacionales sobre las pautas concretas para la profilaxis y el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en el TH. El objetivo de la VII Reunión de consenso organizada por la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) fue unificar criterios y protocolos clínicos entre todas unidades de TH en España, sobre cómo prevenir y tratar la reinfección por el VHB después del TH.

La evidencia y las recomendaciones de este documento se han llevado a cabo acuerdo con el sistema Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE).

En el presente documento se describen las recomendaciones y su grado de evidencia para: la definición de la recurrencia del VHB post-TH y sus factores de riesgo, la monitorización y la profilaxis de la recurrencia del VHB tras el TH en sus diversas etapas, el tratamiento de la hepatitis B antes y después del TH, y la profilaxis de la infección por VHB los receptores de TH con donantes anti-HBc positivo.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Donor-derived  
infection;  
Core positive grafts;  
Immunoglobulin;  
Nucleotides;  
Vaccination

**Prophylaxis and treatment of hepatitis B virus (HBV) infection in liver transplantation. VII Consensus Document of the Spanish Society of Liver Transplantation**

**Abstract** Whilst prophylaxis of hepatitis B is universally accepted after liver transplantation (LT), national recommendations for the prophylaxis and treatment of hepatitis B virus (HBV) infection after LT are lacking in Spain. The aim of the VII consensus meeting organised by the Spanish Society of Liver Transplantation (SETH) was to set recommendations on the prophylaxis and treatment of hepatitis B after LT.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jcolme@clinic.cat](mailto:jcolme@clinic.cat) (J. Colmenero).

The scientific evidence and strength of recommendations was evaluated by using the "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" (GRADE) system. This document describes the recommendations and their level of evidence for: the definition and risk factors for hepatitis B recurrence after LT, monitoring and prophylaxis of hepatitis B recurrence at different periods after LT, treatment of hepatitis B before and after LT, and the prophylaxis of HBV infection by the recipients of LT with hepatitis B core antigen positive donors.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es causa de morbimortalidad significativa a nivel mundial. La enfermedad hepática terminal o el carcinoma hepatocelular (CHC) debidos al VHB representan actualmente entre el 5 y el 10% de los casos de trasplante de hígado (TH) en Occidente y son la indicación más común de TH en Asia<sup>1</sup>. La profilaxis de la recidiva de la infección tras el trasplante es siempre necesaria. Hasta la aparición de la inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB), la enfermedad hepática terminal por VHB se consideraba una contraindicación para el TH, ya que la recidiva de la infección era frecuente, lo que ocasionaba la pérdida del injerto en un elevado número de pacientes y una mortalidad superior al 50% a los pocos años del trasplante<sup>2</sup>. Desde la introducción de medidas eficaces para prevenir y tratar la reinfección, los resultados del TH por esta indicación han mejorado y la supervivencia global de los pacientes trasplantados por cirrosis secundaria a infección por VHB supera el 85% al año y el 75% a los 5 años del trasplante<sup>3</sup>.

A pesar del consenso universal sobre la necesidad de administrar profilaxis para evitar la recurrencia de la hepatitis B post-TH<sup>4-6</sup>, no hay una estrategia consensuada sobre la pauta a seguir y podría decirse que existen casi tantas pautas como unidades de TH. El objetivo de la reunión de consenso organizada por la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) fue unificar criterios y protocolos clínicos entre las 24 unidades de TH en España, sobre cómo prevenir y tratar la reinfección por el VHB post-TH.

La evidencia y las recomendaciones de este documento se han llevado a cabo acuerdo con el sistema Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE), que ofrece 5 grados de evidencia (I: estudios aleatorizados controlados; II-1: estudios controlados no aleatorizados; II-2: estudios de cohortes o caso-control; II-3: series de casos, experimentos no controlados; III: opinión de expertos, estudios epidemiológicos descriptivos) y 2 grados de recomendación: 1: fuerte, y 2: débil.

## Factores de riesgo de recurrencia del VHB después del TH

El riesgo de recurrencia no es el mismo en todos los pacientes y variará dependiendo de diferentes factores<sup>7-9</sup>. Es fundamental evaluar el riesgo de recurrencia en cada

paciente con el fin de diseñar la estrategia de profilaxis más adecuada.

- **Riesgo elevado:** el principal factor de riesgo de recurrencia es la presencia de carga viral detectable en el momento del TH, especialmente con carga viral alta (> 2.000-20.000 UI/ml)<sup>5,7</sup>. Son también factores de riesgo de recurrencia el antecedente de multirresistencias virales y la mala adherencia del paciente al tratamiento<sup>8</sup>. La coinfección con el virus de la hepatitis delta (VHD) no aumenta la recurrencia por VHB, pero la recurrencia en sí misma es de riesgo ante la ausencia de una medicación eficaz para la infección por VHD en el postrasplante<sup>9</sup>. La coinfección por VIH se considera igualmente factor de riesgo de recurrencia. Aunque la recurrencia del CHC se ha relacionado con una mayor recidiva de la hepatitis B, el CHC pretrasplante no parece ser un factor determinante de recurrencia del VHB.
- **Riesgo bajo:** si ADN-VHB indetectable en el momento del TH<sup>5</sup>. Sin embargo, con los nuevos fármacos antivirales, los puntos de corte para considerar bajo riesgo no están bien definidos y es posible que puedan ser menos estrictos<sup>10</sup>. De hecho, algunos estudios que han empleado antivirales orales sin IGHB como profilaxis no han observado recurrencia con niveles de ADN-VHB por debajo de 1.000-2.000 UI/ml antes del TH<sup>11-13</sup>.

## Definición de recurrencia del VHB después del TH

Con los nuevos tratamientos para la hepatitis B, cada vez más potentes y con mayor barrera genética a las resistencias virales, la definición de recurrencia ha adquirido diferentes matices y significación clínica<sup>14</sup>.

- **Recurrencia serológica (seroconversión reversa):** aparición en sangre del HBsAg. En ocasiones, puede ser transitoria y no acompañarse de reaparición del ADN del VHB.
- **Recurrencia virológica:** aparición del ADN-VHB en suero. Con frecuencia acompaña a la recurrencia serológica y, bajo tratamiento con los nuevos análogos de los nucleótidos (AN), puede no acompañarse de recurrencia clínica.
- **Recurrencia clínica:** recurrencia serológica/virológica y aumento de ALT con daño histológico.

## Etapas en la profilaxis de la recurrencia del VHB después del TH

La prevención de la recidiva de la infección por VHB post-TH debe comenzar ya en el pretrasplante, mediante la administración de los AN, con el objetivo de que el paciente alcance el TH preferiblemente con carga viral del VHB indetectable. Esto ha demostrado prevenir la recurrencia del VHB y la pérdida del injerto. La siguiente etapa será prevenir la reinfección tras el trasplante hepático, mediante la administración de IGHB y AN.

## Tratamiento de la hepatitis B antes del TH

La profilaxis de la infección por VHB en el TH se inicia en el período pre-TH con el objetivo de alcanzar ADN-VHB indetectable en el momento del TH. El paciente con cirrosis por VHB (compensada o descompensada) o con CHC y carga viral detectable en lista de espera debe recibir antivirales orales, con alta potencia y alta barrera genética (entecavir [ETV], tenofovir disoproxilo fumarato [TDF] o tenofovir alafenamida [TAF]) que están indicados siempre que el ADN-VHB sea detectable<sup>4,5,15</sup>.

La elección del AN tendrá en cuenta las resistencias previas a antivirales, debiéndose ajustar la dosis a la función renal<sup>4,5,16</sup>.

En pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal u ósea, el ETV y el TAF son los fármacos de elección<sup>4</sup>. En pacientes con resistencia previa a lamivudina (LAM) debe utilizarse el TDF o el TAF<sup>4,5</sup>. El TAF, que muestra mejor perfil de seguridad renal y ósea con relación con el TDF<sup>17,18</sup>, estaría indicado en los pacientes con resistencia a LAM y que presenten enfermedad renal u ósea<sup>4,5</sup>, si bien no está comercializado hasta el momento en España.

Para indicar el TH se debe valorar la función hepática inicial y en los primeros 3-6 meses tras iniciar el tratamiento antiviral, y no tanto la respuesta virológica<sup>16,19,20</sup>. Si hay indicación de TH, no se debe esperar a que la carga viral sea indetectable<sup>21</sup>.

Se debe realizar seguimiento del paciente en lista de TH cada 3 meses (HBsAg, ADN-VHB), con monitorización estrecha de la función hepática y renal<sup>15,16,21</sup>.

Aproximadamente, el 30% de los pacientes con cirrosis descompensada que reciben tratamiento antiviral pueden salir de la lista de TH por mejoría de la función hepática<sup>22</sup>.

## Recomendaciones del tratamiento de la hepatitis B antes del TH

Todos los pacientes con cirrosis por VHB compensada o descompensada o con CHC y ADN-VHB detectable deben recibir tratamiento antiviral con antivirales orales con alta potencia y alta barrera genética (ETV o TDF/TAF) (grado de evidencia I, grado de recomendación 1).

En la elección del tratamiento antiviral se tendrán en cuenta las resistencias antivirales previas y la existencia de factores de riesgo de enfermedad renal u ósea, debiendo siempre ajustar la dosis del fármaco a la función renal. En pacientes con resistencia a LAM debe utilizarse TDF (o TAF en caso de enfermedad renal u ósea). Si existen factores de riesgo de enfermedad renal u ósea debe usarse ETV o TAF

(de elección si hay resistencia a LAM) (grado de evidencia I, grado de recomendación 1).

Si existe indicación de TH, no se debe esperar hasta tener el ADN-VHB indetectable (grado de evidencia II, grado de recomendación 1).

## Profilaxis de la hepatitis B después del TH

Todos los pacientes han de recibir profilaxis indefinida<sup>23</sup>. La combinación de IGHB y un AN es la profilaxis estándar recomendada, ya que evita la recurrencia de la infección por VHB tras el TH en más del 95% de los pacientes. Habitualmente, se mantendrá el antiviral previo al TH, que será un AN de alta eficacia y barrera genética a las resistencias (ETV/TDF). Está bien establecido que la combinación de ETV o TDF con IGHB es más eficaz que la combinación con AN menos potentes o con menor barrera genética a la resistencia como LAM<sup>24,25</sup>.

## Pauta de IGHB

Los inconvenientes de la IGHB, como su elevado precio, administración parenteral, o los efectos secundarios, han generado una búsqueda constante de estrategias para optimizar su pauta de administración<sup>26</sup>. El empleo de dosis bajas<sup>11,27</sup>, la preparación subcutánea<sup>28</sup> o su retirada en población de bajo riesgo de recidiva<sup>29-32</sup> han mostrado una elevada eficacia en la profilaxis de la hepatitis B post-TH. Más aún, ninguna pauta en fase anhepática, en la primera semana o en el período de mantenimiento se ha mostrado superior a otra en los estudios que han combinado IGHB con los nuevos AN (ETV/TDF)<sup>33</sup>. Teniendo esto en consideración, y atendiendo a los diferentes protocolos de los 24 programas de TH españoles, las dosis recomendadas en las diferentes fases son:

- Fase anhepática: 1.000-5.000 UI/IV.
- Primera semana: 1.000-2.000 UI/IV o im/día.
- Primer mes: 1.000-2.000 UI/semana o dosis a demanda para mantener títulos de anti-HBs > 200 UI.
- Mantenimiento: 1.000 UI/mes o dosis a demanda para mantener títulos de anti-HBs > 100 UI.

A partir de la primera semana post-TH, se podrá emplear IGHB subcutánea a dosis de 500 IU (1 ml) si el peso es < 75 kg o 1.000 IU (2 ml) si peso ≥ 75 kg.

## Suspensión de la IGHB

En los pacientes con *bajo riesgo de recurrencia* del VHB, el papel de la IGHB no está bien establecido y con los nuevos AN parece menos relevante<sup>34</sup>. Los estudios que han evaluado pautas cortas de IGHB con ETV/TDF han mostrado una profilaxis eficaz en todos los pacientes, con recurrencia serológica o virológica transitoria en pocos pacientes, sin recurrencia clínica<sup>35-39</sup>. El tiempo con IGHB en estos estudios va desde 5 días<sup>38</sup> a más de un año tras el trasplante<sup>35-37</sup>. Por otro lado, en pacientes sin antecedentes de resistencia a LAM, el empleo de ETV puede ser una buena opción dado su perfil menos nefrotóxico<sup>40</sup>. Los pacientes con resistencia a LAM y con riesgo de enfermedad renal u ósea serán candidatos en el futuro a TAF, una vez esté comercializado. También es necesario enfatizar la importancia de la adherencia al tratamiento en el éxito de la monoterapia<sup>30</sup>.

Aunque clásicamente se ha considerado que la infección por VHD es un riesgo para la recurrencia ya que su reactivación post-TH carece de tratamiento eficaz, un estudio reciente sugiere que la monoterapia con AN puede ser segura en pacientes trasplantados con coinfección por VHB y VHD, siempre que el tratamiento combinado con IGHB sea por un tiempo prolongado de, al menos, 12-24 meses tras el trasplante<sup>41</sup>.

### Profilaxis sin IGHB

En pacientes seleccionados, con bajo riesgo de recurrencia, la monoterapia con ETV o TDF sin IGHB ha demostrado ser eficaz y segura en la profilaxis de la hepatitis B post-TH<sup>12,13,42</sup>. Con esta pauta, los receptores presentan persistencia del HBsAg o recurrencia serológica en el 8-15% de los casos, pero esta no se acompaña de recurrencia virológica y el nivel de transaminasas permanece dentro de la normalidad.

### Suspender la profilaxis

Ni la IGHB ni tampoco los AN consiguen eliminar la infección viral. En el contexto del TH, la replicación viral extrahepática, a nivel de las células mononucleares de sangre periférica, parece desempeñar un papel relevante en la reinfección del injerto. Por otro lado, los AN inhiben la replicación viral pero no actúan sobre el ADNccc, que permanece integrado en el núcleo del hepatocito y que parece el principal responsable de la recidiva de la infección en pacientes con ausencia de infección en los marcadores serológicos/virológicos<sup>43</sup>. De hecho, varios estudios en pacientes trasplantados detectan la presencia de ADNccc del VHB en una alta proporción de pacientes años tras el TH<sup>44,45</sup>. Por todo ello, la profilaxis de la recurrencia del VHB post-TH se considera de por vida.

Lenci et al. han demostrado en su estudio que suspender la profilaxis tras al menos 3 años de tratamiento combinado puede ser seguro en pacientes con bajo riesgo de recurrencia, en los que 2 biopsias hepáticas secuenciales no mostraron ADNccc ni ADN total del VHB en tejido hepático<sup>46</sup>. Sin embargo, estas técnicas están poco estandarizadas y esta estrategia únicamente se debe considerar en el ámbito de la investigación.

### Vacuna

Los estudios que han evaluado la eficacia de la vacunación post-TH han sido muy heterogéneos tanto en cuanto a las características de los pacientes incluidos, el tipo de donante (cadavérico o vivo), el tipo de vacuna, como en cuanto al uso de adyuvantes, el protocolo de vacunación, la definición de respuesta y el uso simultáneo de IGHB o LAM.

Las tasas de respuesta en pacientes trasplantados con infección crónica han ido del 0 al 75%<sup>47-63</sup>. En general, la respuesta es pobre y en el conjunto de estudios es inferior al 30%<sup>64</sup>.

En pacientes trasplantados por fallo hepático agudo por VHB las tasas de respuesta han sido, salvo en un estudio (ninguna respuesta en 5 pacientes)<sup>52</sup>, mucho mejores, entre el 75 y el 100%<sup>47,51,53,55,61,63</sup>. Probablemente, estos pacientes no han desarrollado tolerancia inmunitaria como los pacientes con infección crónica por VHB y tal vez ello explique la mejor respuesta a la vacunación<sup>64</sup>.

Una complicación del uso de dosis repetidas de vacuna para mantener niveles suficientes de anti-HBs es el desarrollo de mutaciones de escape<sup>65</sup>, con la consiguiente pérdida de eficacia y desarrollo de recurrencia de la infección por VHB si se utiliza como estrategia única de profilaxis.

Por todo ello, la vacunación post-TH no es aceptada como estrategia de profilaxis de la recurrencia del VHB post-TH en pacientes con infección crónica para suspender la profilaxis antiviral y solo sería planteable en el contexto de ensayos clínicos<sup>64,66</sup>. En pacientes trasplantados por fallo hepático agudo podría contemplarse su utilización.

### Monitorización de la recurrencia del VHB después del TH

La monitorización de los pacientes trasplantados por enfermedad debida al VHB debe ser de por vida<sup>4-6</sup>.

- Combinación con IGHB: se determinarán los títulos de anti-HBs cada 1-2 meses y el HBsAg y el ADN-VHB trimestral durante los 2 primeros años, posteriormente semestral.
- Sin IGHB: la monitorización de los pacientes en monoterapia con AO será trimestral durante el primer año, semestral durante el segundo y a partir del tercer año se hará cada 6-12 meses, con HBsAg y ADN-VHB.

Se debe monitorizar la función renal en cada visita.

### Recomendaciones de la profilaxis después del TH

Todos los pacientes han de recibir profilaxis indefinida. La combinación de inmunoglobulina (IGHN) y un AN potente (ETV/TDF/TAF) es la profilaxis estándar recomendada para evitar la recurrencia de la infección por VHB tras el trasplante (grado de evidencia II-1, grado de recomendación 1).

Con el empleo de AN de alta eficacia (ETV/TDF/TAF), es posible utilizar dosis bajas de IGHB (grado de evidencia II-1, grado de recomendación 1).

En los pacientes con bajo riesgo de recurrencia (ADN-VHB indetectable en el momento del TH), se puede optar por no utilizar IGHB o suspenderla entre la primera semana y los 3 meses post-TH, y continuar en monoterapia con AN de mantenimiento (grado de evidencia II-2, grado de recomendación 1).

No se acepta la vacunación post-TH como estrategia para suspender la profilaxis antiviral (grado de evidencia II-2, grado de recomendación 1).

En los trasplantados hepáticos por fallo hepático agudo por VHB, la vacunación resulta más eficaz que en la infección crónica y podría contemplarse su utilización (grado de evidencia II-3, grado de recomendación 2).

### Tratamiento y seguimiento de la recurrencia de la hepatitis B después del TH

El tratamiento de la recurrencia del VHB y la elección del fármaco antiviral ha de seguir los mismos principios que antes del TH, debiéndose utilizar ETV, TDF o TAF<sup>4,5,16,67</sup>, si bien las series publicadas tanto con ETV<sup>68-70</sup> como con TDF<sup>70-73</sup> han sido cortas. Se debe interrumpir la IGHB si se estaba utilizando<sup>66</sup>.



La elección del antiviral ha de realizarse de acuerdo con la pauta previa empleada. En pacientes con resistencia a LAM debe utilizarse TDF. En pacientes con disfunción renal o enfermedad ósea es preferible el uso de ETV, salvo que exista resistencia a LAM. En estos casos, estaría indicada la utilización de TAF. La combinación de ETV y TDF puede ser precisa en caso de multiresistencias<sup>21</sup>.

Los resultados del tratamiento de la recurrencia del VHB son buenos en cuanto a obtener ADN-VHB (-)<sup>16,66,67</sup>. Existe poca información acerca de la tasa de pérdida del HBsAg, que parece baja<sup>74</sup>.

Debe realizarse seguimiento virológico (HBsAg, ADN-VHB) cada 3 meses (primer año) y después cada 6 meses, de forma indefinida<sup>75,76</sup>.

### Recomendaciones del tratamiento de la recurrencia de la hepatitis B después del TH

El tratamiento de la recurrencia del VHB y la elección del fármaco antiviral ha de seguir las mismas pautas que antes del TH, no estando indicada la administración de IGHB (grado de evidencia I, grado de recomendación 1).

En la elección del tratamiento antiviral se tendrán en cuenta las resistencias a antivirales previas y la existencia de factores de riesgo de enfermedad renal u ósea, debiendo siempre ajustar la dosis del fármaco a la función renal. En pacientes con resistencia a LAM debe utilizarse TDF (o TAF en caso de enfermedad renal u ósea). Si existen factores de riesgo de enfermedad renal u ósea debe usarse ETV o TAF (de elección si hay resistencia a LAM). En caso de multiresistencias, puede ser necesaria la combinación de ETV y TDF (grado de evidencia I, grado de recomendación 1).

### Profilaxis de la infección por VHB en el receptor de donante anti-HBc positivo

La prevalencia de anti-HBc (+) en donantes en España se sitúa en el 12%, siendo del 27% en mayores de 60 años<sup>77</sup>.

El riesgo de desarrollar hepatitis B *de novo* (HBN) post-TH varía en función del estado serológico del receptor, siendo alto (48-77%) en *naïve* (anti-HBc negativo/anti-HBs negativo) y muy bajo (0-5,5%) en anti-HBc positivo/anti-HBs positivo. En receptores anti-HBc positivo/anti-HBs negativo y anti-HBs positivo/anti-HBc negativo (pacientes vacunados pre-TH) la prevalencia es intermedia, del 13-19,5% y el 9,7-20%, respectivamente<sup>78-82</sup>. No parece que influya la presencia o no de anti-HBs en el donante anti-HBc (+) en el riesgo de HBN<sup>77,83</sup>. Aunque resulta un tanto sorprendente que los pacientes con anti-HBs (+) aislado, resultado de la vacunación pre-TH, tengan un riesgo de desarrollar HBN similar a los receptores anti-HBc (+) aislado, la explicación podría estar en que los estudios no analizan los títulos de anti-HBs obtenidos ni tampoco su evolución después del TH y es sabido que los pacientes cirróticos respondedores a la vacuna suelen obtener títulos de anti-HBs relativamente bajos y que estos se reducen gradualmente después del TH por la inmunosupresión. Sintusek et al. mostraron una pérdida de títulos de anti-HBs receptores (> 10 mUI/ml) del 46, el 57 y el 82% a los 1, 2 y 3 años, respectivamente<sup>84</sup>.

La HBN puede aparecer en cualquier momento después del TH<sup>78-80</sup>, por lo que la profilaxis ha de ser indefinida<sup>76</sup>.

Se consideran candidatos a recibir profilaxis antiviral los receptores de donantes anti-HBc positivo que sean *naïve* o anti-HBc (+) o anti-HBs (+) de forma aislada y no la precisan los que son anti-HBc (+)/anti-HBs(+)<sup>79</sup>. Tampoco la precisan los receptores HBsAg (-)/anti-HBc (+) que reciban un injerto anti-HBc (-).

La profilaxis con HBIG, LAM o combinada (HBIG + LAM) ha mostrado una significativa reducción del riesgo de HBN en receptores de donantes anti-HBc positivo. Así, en un metaanálisis de 21 estudios que incluyeron a 788 pacientes el uso de profilaxis redujo la tasa de HBN con relación a la no profilaxis, tanto en receptores *naïve* (del 47,8 al 12%), como en receptores anti-HBc (+) aislado (del 15,4 al 3,4%), como en vacunados (anti-HBs + aislado) (del 9,7 al 0%). Los mejores resultados se obtuvieron, por tanto, en pacientes vacunados pre-TH y que recibieron profilaxis post-TH (0% de HBN), lo que pone en valor la vacunación pre-TH, con independencia de la indicación de profilaxis antiviral post-TH. En este mismo estudio, la profilaxis con LAM mostró menores tasas de HBN que con IGHB, especialmente en el grupo de receptores con mayor riesgo (*naïve*) (3,4 vs. 27%)<sup>79</sup>. Por otra parte, en otra revisión sistemática de 13 estudios que incluyeron a 183 pacientes, la profilaxis con LAM mostró resultados similares en cuanto a desarrollo de HBN en comparación con la profilaxis combinada con LAM + IGHB (2,7% vs. 3,6%)<sup>85</sup>.

La escasa información disponible del uso de ETV o TDF como profilaxis de los receptores de donantes anti-HBc (+) ha mostrado eficacia del 100% en la prevención de HBN<sup>86,87</sup>. Estos fármacos han sido poco utilizados hasta la fecha por su elevado coste con relación a la LAM.

La monoprofilaxis con LAM ha sido considerada la pauta de elección en la profilaxis de los receptores de donantes anti-HBc positivo por su relación coste-eficacia<sup>4,76,77</sup>, si bien se asocia a un 3% de desarrollo de HBN, generalmente por la urgencia de mutaciones del VHB asociadas a resistencia<sup>75</sup>. Con la notable reducción del precio de ETV y TDF en el momento actual en España, estos fármacos se deberían recomendar como primera opción de profilaxis<sup>5,66</sup>.

Con independencia de la indicación o no de profilaxis antiviral, en todos los receptores de donantes anti-HBc (+) debe realizarse seguimiento (HBsAg, ADN-VHB) cada 3 meses (primer año) y después cada 6 meses de forma indefinida<sup>75,76</sup>.

El tratamiento de la HBN en los que están en profilaxis con LAM ha de ser con TDF o TAF (en caso de enfermedad renal u ósea). En los que no estaban recibiendo LAM, la elección del fármaco antiviral ha de seguir los criterios indicados del tratamiento de la infección por VHB<sup>4,5</sup>.

### Papel de la vacunación después del TH en la profilaxis de la infección por VHB en los receptores de donantes anti-HBc positivo

Existe poca información acerca de la eficacia de la vacunación post-TH fuera del ámbito del donante vivo en pacientes asiáticos y en pacientes pediátricos. En general, estos pacientes parecen mejores candidatos a vacunación que los trasplantados por cirrosis por VHB, con tasas de respuesta entre el 55 y el 90%<sup>63,65,88,89</sup>. La obtención de títulos altos de anti-HBs mediante vacunación pre-TH (> 1.000 mUI/ml) y el mantenimiento de anti-HBs > 100 mUI/ml post-TH permitió

evitar la utilización de LAM como profilaxis<sup>90</sup>. En otro estudio en pacientes pediátricos, títulos > 200 mUI/ml pre-TH se asociaron a ausencia de HBN sin necesidad de profilaxis antiviral<sup>91</sup>.

Es posible que la utilización de vacunación pre-TH y la obtención de títulos altos de anti-HBs y el mantenimiento de títulos de anti-HBs post-TH > 100 mUI/ml mediante la administración de dosis repetida de vacuna pudiera evitar la necesidad de profilaxis antiviral, aunque esto no está investigado en el receptor adulto de donante cadavérico, por lo que actualmente no puede recomendarse como estrategia de profilaxis en sustitución del uso de antivirales.

### Recomendaciones de la profilaxis de la infección por VHB en el receptor de donante anti-HBc positivo

El riesgo de HBN post-TH en los receptores de donantes anti-HBc positivo varía en función del estado serológico del receptor, siendo alto en los receptores *naïve* (anti-HBc negativo/anti-HBs negativo), intermedio en los receptores con anti-HBc positivo o anti-HBs positivo de forma aislada y bajo en los que son anti-HBc positivo/anti-HBs positivo. Deben recibir profilaxis antiviral los receptores *naïve* o con anti-HBc positivo o anti-HBs positivo de forma aislada (independientemente del título de anti-HBs), que ha ser indefinida (grado de evidencia II-1, grado de recomendación 1).

La LAM ha sido considerado el fármaco de elección en la profilaxis de los receptores hepáticos de donantes anti-HBc positivo por su relación coste-eficacia (grado de evidencia II-1, grado de recomendación 1).

Con la reducción del coste actual de ETV y TDF, estos fármacos se deberían utilizar como primera opción en lugar de la LAM por su alta barrera genética (grado de evidencia II-2, grado de recomendación 1).

Con independencia de la indicación o no de profilaxis antiviral, en todos los receptores de donantes anti-HBc positivo ha de monitorizarse el ADN-VHB y el HBsAg séricos, cada 3 meses el primer año y después cada 6 meses de forma indefinida (grado de evidencia II-3, grado de recomendación 1).

La vacunación post-TH en los receptores de donantes anti-HBc (+) parece mostrar buenos resultados, si bien en el momento actual no hay evidencia suficiente para recomendar esta estrategia de profilaxis en sustitución del uso de antivirales (grado de evidencia III, grado de recomendación 2).

### Financiación

La reunión de consenso fue financiada por la Sociedad Española de Trasplante Hepático.

### Conflicto de intereses

Viajes/conferencias: JC: Astellas, Novartis, Chiesi; GC: Novartis, Astellas; MCB: Biotest. LG y JIH: Gilead; SP: Abbvie, Gilead, Bayer; MP: Gilead, BMS. TS: Astellas, Novartis,

Gilead, Abbvie. Consultoría: SP: Bayer. No se declaran otro conflicto de intereses.

### Agradecimientos

A Paloma Bellés por la excelente organización y apoyo logístico.

### Appendix A. Autores participantes en el grupo de trabajo en representación de sus respectivos programas de trasplante hepático

Carolina Almohalla Álvarez (H.U. Río Hortega), M<sup>a</sup> Carme Baliellas Comellas (H.U. de Bellvitge), Pilar Barrera Baena (H.U. Reina Sofía), Lluís Castells Fusté (H.U. Vall d'Hebrón), Gonzalo Crespo Conde (H.U. Clinic i Provincial), Valentín Cuervas-Mons Martínez (H.U. Puerta de Hierro Majadahonda), Emilio Fábrega García (H.U. Marqués de Valdecilla), José Ramón Fernández Ramos (H.U. de Cruces), Miguel Juan García González (H.U. Ramón y Cajal), Luisa González Diéguez, (H.U. Central de Asturias), José Ignacio Herrero Santos (Clínica Universitaria de Navarra), Loreto Hierro Llanillo (H.U. La Paz), María Isabel Monge Romero (H.U. Infanta Cristina), M<sup>a</sup> Flor Nogueras López (H.U. Virgen de la Nieves), Esteban Otero Antón (H. Clínico U. de Santiago), Alejandra Otero Ferreiro (H.U. Juan Canalejo), Elena Otón Nieto (H.U. Nuestra Sra. de la Candelaria), Sonia Pascual Bartolomé (H. Gral. U. de Alicante), María Luisa Ortiz Sánchez (H.U. Virgen de la Arrixaca), Martín Prieto Castillo (H.U. La Fe), Mario Romero Cristóbal (H. Gral. U. Gregorio Marañón), Trinidad Serrano Aullo (H. Clínico U. Lozano Blesa).

### Bibliografía

1. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142:1264–73.
2. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, Daniels HM, Donaldson PT, Tan KC, et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol*. 1992;14:104–11.
3. 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.
4. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2017;67:370–98.
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67:1560–99.
6. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10:1–98.
7. 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.
8. Laryea MA, Watt KD. Immunoprophylaxis against and prevention of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18:514–23.
9. Roche B, Samuel D. Liver transplantation in delta virus infection. *Semin Liver Dis*. 2012;32:245–55.

10. Verna EC. Updated hepatitis B. Guidance: Implications for liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2018;24:465–9.
11. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology.* 2007;132:931–7.
12. 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.
13. 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.
14. Chauhan R, Lingala S, Gadiparthi C, Lahiri N, Mohanty SR, Wu J, et al. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. *World J Hepatol.* 2018;27:352–70.
15. Song ZL, Cui YJ, Zheng WP, Teng DH, Zheng H. Application of analogues to liver transplant recipients with hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2015;21:12091–100.
16. Cholongitas E, Tziomalos K, Pipilli C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1738–48.
17. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:185–95.
18. Buti M, Gane E, Seo WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol.* 2016;1:196–206.
19. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Virling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2002;123:719–27.
20. Hyun JJ, Seo YS, Yoon E, Kim TH, Kim DJ, Kang HS, et al. Comparison of the efficacies of lamivudine versus entecavir in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2012;4:656–64.
21. Roche B, Samuel D. Treatment of patients with HBV-related decompensated cirrhosis and liver transplanted patients. *Clin Liver Dis.* 2013;17:451–73.
22. Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology.* 2015;61:1809–20.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64:433–85.
24. 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.
25. Hu TH, Chen CL, Lin CC, Wang CC, Chiu KW, Yong CC, et al. Combination of entecavir plus low-dose on-demand hepatitis B immunoglobulin is effective with very low hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transplantation.* 2014;97:S53–9.
26. 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;10:1176–90.
27. Roche B, Roque-Afonso AM, Nevens F, Samuel D. Rational basis for optimizing short and long-term hepatitis B virus prophylaxis post liver transplantation: Role of hepatitis B immune globulin. *Transplantation.* 2015;99:1321–34.
28. Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Imperato M, Migliaccio C, de Luca M, et al. Safety and efficacy of subcutaneous hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation: An open single-arm prospective study. *Am J Transplant.* 2013;13:348–52.
29. Naoumov NV, Lopes AR, Burra P, Caccamo L, Iemmolo RM, de Man RA, et al. Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;34:888–94.
30. 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.
31. Angus PW, Patterson SJ, 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.
32. 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.
33. 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.
34. Alyson N, Fox, Norah A. Terrault. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol.* 2012;56:1189–97.
35. 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.
36. Cholongitas E, Goulis I, Antoniadis N, Fouzas I, Imvrios G, Papanikolaou V, et al. New nucleos(t)ide analogue monoprophy-laxis after cessation of hepatitis B immunoglobulin is effective against hepatitis B recurrence. *Transpl Int.* 2014;27:1022–8.
37. Fernández I, Loinaz C, Hernández O, Abradelo M, Manrique A, Calvo J, et al. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2015;17:695–701.
38. Radhakrishnan K, Chi A, Quan DJ, Roberts JP, Terrault NA. Short course of postoperative hepatitis B immunoglobulin plus antivirals prevents reinfection of liver transplant recipients. *Transplantation.* 2017;101:2079–82.
39. Lens S, García-Eliz M, Fernández I, Castells L, Bonacci M, Mas A, et al. Shorter hepatitis B immunoglobulin administration is not associated to hepatitis B virus recurrence when receiving combined prophylaxis after liver transplantation. *Liver Int.* 2018;11:1940–50.
40. Zheng JN, Zou TT, Zou H, Zhu GQ, Ruan LY, Cheng Z, et al. Comparative efficacy of oral nucleotide analogues for the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: A network meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14:979–89.
41. Cholongitas E, Goulis I, Antoniadis N, Fouzas I, Imvrios G, Giakoustidis D, et al. Nucleos(t)ide analog(s) prophylaxis after hepatitis B immunoglobulin withdrawal against hepatitis B and D recurrence after liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2016;18:667–73.
42. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai JW, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology.* 2017;66:1036–44.

43. Nassal M. HBV cccDNA: Viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut*. 2015;64:1972–84.
44. 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.
45. 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.
46. Lenci I, Baiocchi L, Tariciotti L, di Paolo D, Milana M, Santopaulo F, et al. Complete hepatitis B virus prophylaxis withdrawal in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant recipients after long-term minimal immunosuppression. *Liver Transpl*. 2016;22:1205–13.
47. Sánchez-Fueyo A, Martínez-Bauer E, Rimola A. Hepatitis B vaccination after liver transplantation. *Hepatology*. 2002;36:257–8.
48. 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.
49. Albeniz Arbizu E, Bárcena Marugán R, Oton Nieto E, Carrera Alonso E, García González M, et al. Prophylaxis of recurrent hepatitis B virus vaccination after liver transplant: Preliminary results. *Transplant Proc*. 2003;35:1848–9.
50. Bienzle U, Günther 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.
51. 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;11:1128–234.
52. Lo CM, Liu CL, Chan SC, Lau GK, Fan ST. Failure of hepatitis B vaccination in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2005;43:283–7.
53. Rosenau J, Hooman N, Hadem J, Rifai K, Bah MJ, Philipp G, et al. Failure of hepatitis B vaccination with conventional HBsAg vaccine in patients with continuous HBIG prophylaxis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:367–73.
54. 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.
55. 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.
56. Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, et al. Double-dose double-phase use of second generation hepatitis B virus vaccine in patients after living donor liver transplantation: Not an effective measure in transplant recipients. *Hepatol Res*. 2009;39:7–13.
57. Di Paolo D, Lenci I, Cerocchi C, Tariciotti L, Monaco A, Brega A, et al. One-year vaccination against hepatitis B virus with a MPL-vaccine in liver transplant patients for HBV-related cirrhosis. *Transplant Int*. 2010;23:1105–12.
58. 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.
59. Ishigami M, Kamei H, Nakamura T, Katano Y, Ando H, Kiucho T, et al. Different effect of HBV vaccine after liver transplantation between chronic HBV carriers and non-HBV patients who received HBcAb-positive grafts. *J Gastroenterol*. 2011;46:367–77.
60. Feng L, Niu Y, Chen H, You H, Zang Y, Li L, et al. Immunogenicity of different hepatitis B vaccination schedules in liver transplant recipients. *Hepatol Res*. 2013;43:495–501.
61. Takai A, Yagi T, Yasunaka T, Sadamori H, Shinoura S, Umeda Y, et al. Which patients respond best to hepatitis B vaccination after a hepatitis B virus-related liver transplantation. *J Gastroenterol*. 2013;48:1373–83.
62. Usui M, Sugimoto K, Kato H, Murata Y, Tanemura A, Azumi Y, et al. Discontinuation of hepatitis B immunoglobulin by long-term hepatitis B vaccine inoculation in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2016;48:1179–83.
63. Yoshizawa A, Yamashiki N, Ueda Y, Kaido T, Okajima H, Marusawa H, et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccination as post-transplant prophylaxis in HBsAg positive recipients and HBsAg negative recipients of antiHBc positive grafts. *Hepatol Res*. 2016;46:541–51.
64. Takaki A, Yasunaka T, Yagi T. Molecular mechanisms to control post-transplantation hepatitis B recurrence. *Int J Mol Sci*. 2015;16:17494–513.
65. Ishigami M, Honda T, Ishizu Y, Onishi Y, Kamei H, Hayashi K, et al. Frequent incidence of escape mutants after successful hepatitis B vaccine response and stopping of nucleo(t)ide analogues in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2014;20:1211–20.
66. Saab S, Chen PY, Saab CE, Tong MJ. The management of hepatitis B in liver transplant recipients. *Clin Liver Dis*. 2016;20:721–36.
67. Simón MA. Tratamiento de la reactivación del virus de la hepatitis B en el trasplante. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37 Suppl. 2:55–61.
68. Hwang S, Ahn CS, Song GW, Kim KH, Moon DB, Oh HB, et al. Post-transplantation prophylaxis with primary high-dose hepatitis B immunoglobulin monotherapy and complementary preemptive antiviral add-on. *Liver Transpl*. 2011;17:456–65.
69. Kamar N, Milioto O, Alric L, el Kahwaji L, Cointault O, Lavayssière L, et al. Entecavir therapy for adefovir-resistant hepatitis B virus infection in kidney and liver allograft recipients. *Transplantation*. 2008;86:611–4.
70. Jimenez-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.
71. Neef GW, Nery J, Lau DTY, O'Brien CB, Duncan R, Shire NJ, et al. Tenofovir therapy for lamivudine resistance following liver transplantation. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1994–2204.
72. Daudé 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.
73. Tood Stravitz R, 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.
74. Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, Levy G, Martin P, Wright T, et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology*. 1999;29:1581–6.
75. Buganza-Torio E, Doucette KE. Management of viral hepatitis in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin N Am*. 2018;32:635–50.
76. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: Consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant*. 2015;15:1162–72.
77. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdoba J, Rayón JM, Pastor J, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl*. 2001;7:51–8.
78. Yen RD, Bonatti H, Mendez J, Aranda-Michel J, Satyanarayana R, Dickson RC. Case report of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection post liver transplantation from a hepatitis B core antibody donor. *Am J Transplant*. 2006;6:1077–83.



79. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. *J Hepatol.* 2010;52:272–9.
80. Avelino-Silva VI, D'Albuquerque LAC, Bonazzi PR, Song ATW, Miraglia JL, de Brito Neves A, et al. Liver transplant from Anti-HBc-positive HBsAg-negative donor into HBsAg-negative recipient donor into HBsAg-negative recipient: is it safe? A systematic review of the literature. *Clin Transplant.* 2010;24:735–46.
81. Skagen CL, Jou JH, Asid A. Risk of *de novo* hepatitis in liver recipients from hepatitis-B core antibody-positive grafts —a systematic analysis. *Clin Transplant.* 2011;25:E243–9.
82. Pan JJ, Thosani N, Machicao VI, Fallon MB. Current use of hepatitis B immune globulin for prevention of the *de novo* hepatitis B in recipients receiving anti-HBc-positive livers. *Hepatol Int.* 2011;5:635–43.
83. Bárcena R. Transmisión de la infección B por injertos anti-HBc positivos. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37 Supl. 2:43–50.
84. Sintusek P, Posuwan N, Wanawongsawat P, Jitraruch S, Poovorawan Y, Chongsrisawat V. High prevalence of hepatitis B-antibody loss and a case report of *de novo* hepatitis B virus infection in a child after living-donor liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2018;24:752–62.
85. Saab S, Waterman B, Chi AC, Tong MJ. Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core antibody-positive donors: A systematic review. *Liver Transpl.* 2010;16:300–7.
86. Chotiyaputta W, Pelletier S, Fontana RJ, Lok ASF. Long-term efficacy of nucleoside monotherapy in preventing HBV infection in HBsAg-negative recipients of anti-HBc-positive donor livers. *Hepatol Int.* 2010;4:707–15.
87. Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM, Stiles JB, Rosenthal-Cogan L, Brubaker WD, et al. Prevention of *de novo* hepatitis B in recipients of core antibody-positive livers with lamivudine and other nucleos(t)ides: A 12-year experience. *Transplantation.* 2013;95:960–5.
88. Soejima Y, Ikegami T, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, et al. Hepatitis B vaccination after living donor liver transplantation. *Liver Int.* 2007;27:977–82.
89. Ohno Y, Mita A, Ikegami T, Masuda Y, Urata K, Nakazawa Y, et al. Successful active immunization using a hepatitis B virus vaccination protocol for a recipient with hepatitis B core antibody-positive liver graft. *Transplant Proc.* 2014;46:721–5.
90. Wang SH, Loh PY, Lin TL, Lin LM, Li WF, Lin YH, et al. Active immunization for prevention of *de novo* hepatitis B virus infection after adult living donor liver transplantation with a hepatitis B core antigen-positive graft. *Liver Transpl.* 2017;23:1266–72.
91. Su WJ, Ho MC, Ni YH, Chen HL, Hu RH, Wu YM, et al. High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent *de novo* hepatitis B infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:203–8.