

Hepatitis B postrasplante

Oscar Beltrán Galvis, MD,¹ Adriana Varón Puerta, MD,² Juan Carlos Restrepo, MD.³

La hepatitis B es considerada actualmente una excelente indicación para trasplante hepático. Históricamente, las tasas de recurrencia del VHB eran del 90%, con pérdida del injerto en más del 70% de los pacientes. Avances en la terapia en los últimos 20 años han cambiado el desenlace de los pacientes con hepatitis B crónica sometidos a trasplante hepático, con sobrevida mayor del 80% a 5 años.

PROFILAXIS DE LA RECURRENCIA DE LA HEPATITIS B

Tratamiento antiviral pretrasplante

Conceptos clave

- Las indicaciones para TH en pacientes con hepatitis B crónica comprende: falla hepática fulminante, cirrosis hepática avanzada CHILD B o C, o que hayan presentado una complicación mayor como hepatocarcinoma, hemorragia varicela recurrente, ascitis refractaria o encefalopatía.
- El objetivo del tratamiento en lista de espera es lograr una supresión viral rápida y prolongada a niveles indetectables (50 copias o 10 UI). La presencia de replicación viral pretrasplante se asocia con riesgo alto de fracaso de la profilaxis.
- En pacientes con cirrosis descompensada por VHB, con alto riesgo de mortalidad (bilirru-

bina, creatinina y DNA VHB elevados antes del tratamiento), el tratamiento antiviral temprano seguido por trasplante hepático es la conducta indicada, independientemente de la supresión de la carga viral o de la duración del tratamiento.

GUÍAS DE MANEJO PARA PACIENTES EN LISTA DE ESPERA CON VHB

1. A todos los pacientes con cirrosis por VHB se les debe realizar serología completa para hepatitis B: HBs Ag, anti HBc, anti HBs, HBeAg, niveles de DNA VHB al momento de enlistarse y cada 3 meses hasta el trasplante.
2. A pacientes cirróticos compensados con carga viral menor de 300 copias ó 50 UI, se les debe realizar DNA VHB cada 3 meses hasta el trasplante si este procede en algún momento. No tienen indicación para tratamiento previo al trasplante.
3. Pacientes cirróticos compensados o descompensados sin historia de tratamiento antiviral previo, con carga viral mayor de 300 copias ó 50 UI deben recibir terapia antiviral con entecavir 0,5 mg día o tenofovir 300 mg día.
4. Pacientes cirróticos compensados o descompensados, con carga viral mayor de 300 copias ó 50 UI, con historia de tratamiento previo con lamivudina, deben recibir lamivudina más adefovir, tenofovir o entecavir, vigilando estrechamente

¹ Internista, Gastroenterólogo, Hepatólogo clínico y de trasplantes. Unidad de Hepatología y Trasplante, Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.

² Internista, Gastroenterólogo. Unidad de Hepatología y Trasplante, Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.

³ Internista, Hepatólogo Clínico y de Trasplante. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

la posibilidad de resistencia, ya que en nuestro medio no hay posibilidad de realizar la evaluación de resistencia YMDD.

5. Lamivudina o adefovir solos o en terapia secuencial no deben ser usados bajo ninguna circunstancia, mientras los pacientes estén en lista de espera.
6. En pacientes con falla hepática aguda, se recomienda tratamiento antiviral si el DNA VHB es detectable en suero. Aunque existen datos limitados de su eficacia, por ser una terapia con bajo riesgo de daño y beneficio potencial para disminución del riesgo de recurrencia postrasplante, es la terapia recomendada actualmente.
7. La resistencia antiviral se debe sospechar en pacientes con recaída virológica (aumento de la carga viral más de 10 veces). El monitoreo debe ser estrecho, mínimo al primer mes y cada 3 meses, especialmente en pacientes expuestos a más de un análogo nucleósido/nucleótido/nucleótido.

PROFILAXIS POSTRASPLANTE HEPÁTICO

Conceptos clave

- La recurrencia de hepatitis B en pacientes trasplantados es menor del 10% a 5 años postrasplante usando como profilaxis la combinación de lamivudina y gammaglobulina hiperinmune endovenosa (HBIG). Sin embargo, esta terapia es costosa y requiere administración parenteral.
- El desarrollo de resistencia a la lamivudina pretrasplante puede producir descompensación hepática e incrementa el riesgo de resistencia postrasplante. Los análogos nucleósido/nucleótidos/nucleótidos con menor resistencia como el entecavir, adefovir y tenofovir deben reemplazar a la lamivudina en la terapia de profilaxis.
- Estudios recientes sugieren que el uso de HBIG IM en combinación con análogos nucleósido/nucleótidos/nucleótidos pre y postrasplante pueden mantener la misma efectividad con disminución de costos. La eficacia de HBIG IM es reducida en pacientes con alta carga viral al momento del trasplante (14% a 15,8 meses promedio).
- Los pacientes con mayor riesgo de reinfección por VHB en el injerto pos TH son aquellos con mayor replicación viral, determinado por HBe Ag reactivo y alta carga viral (10^5 copias/ml o 20.000 UI /ml). Los pacientes con hepatitis B fulminante, coinfectados con virus delta o cirrosis-VHB con virus indetectable o menor de 10^5 copias/ml tienen menor riesgo de reinfección (menor del 5%) independientemente del tipo de profilaxis.
- Actualmente, la terapia combinada de HBGI y un análogo nucleósido/nucleótido/nucleótido debe ser usada en todos los pacientes pos TH. La dosis y la duración de la HBGI en la era de los análogos nucleósido/nucleótido no ha sido definido, pero en pacientes de bajo riesgo existe tendencia a suspenderla tempranamente. La profilaxis debe ser mantenida indefinidamente.
- La vacunación antihepatitis B se ha planteado como una alternativa a la administración indefinida de HBGI en receptores de trasplante hepático. Pese a los resultados contradictorios, es posible una vacunación anti VHB en pacientes seleccionados: ADN VHB negativo al momento del TH, tiempo prolongado después del TH y la vacunación, inmunosupresión de mantenimiento a dosis bajas y DNA VHB negativo al momento de la vacunación. El protocolo óptimo no está definido, pero se recomienda dosis doble y refuerzos con el descenso de los niveles de anti HBs.

RÉGIMEN PROFILÁCTICO Y POSTRASPLANTE ESTRATIFICADO POR RIESGO DE INFECCIÓN

Cirróticos por VHB con alto riesgo de recurrencia (70% riesgo de recurrencia sin profilaxis) con DNA VHB > 2000 UI o >10.000 copias y/o HBe Ag reactivo

1. HBIG 10.000 UI IV en la fase anhepática y luego 2000 UI EV por 6 días O IM cada día por 6 días

y luego mensualmente dosis de 1560 UI IM para mantener niveles de anti HBs > de 100 UI.

2. Lamivudina 150 mg PO más adefovir 10 mg/día o entecavir 0,5 mg/día, o tenofovir 300 mg/día.
3. HIBG puede ser discontinuado a los 6 meses postrasplante si HVB DNA y HBsAg no son detectables y la función hepática es normal.
4. HBs Ag y DNA VHB deben evaluarse mensualmente por los primeros 3 meses y luego cada 3 meses.
5. Después de suspender la HBGI, los pacientes deben recibir 40 mcg de la vacuna VHB IM a 0, 1, 2 y 6 meses. Los niveles de anti HBs deben medirse después de la última dosis.

**Cirróticos VHB con bajo riesgo de recurrencia (30% riesgo de recurrencia y sin profilaxis)
DNA VHB < 2000 UI O HBe-Ag negativo**

1. HIBG 10.000 UI EV en la fase anhepática y luego 2000 UI EV o IM por 6 días. Luego 1560 UI IM cada mes por 3 meses, manteniendo niveles de anti HBs > de 100 UI.
2. Lamivudina 150 mg y adefovir 10 mg, o entecavir 0,5 mg o tenofovir 30 mg indefinidamente.
3. HBIG puede ser discontinuado a los 3 meses, si DNA VHB o HBs Ag no son detectables y el perfil hepático es normal.
4. DNA VHB y HBs Ag deben ser medidos a un mes y luego cada 3 meses.
5. Después de suspender HIBG, los pacientes deben recibir 40 mcg de la vacuna para HB IM al 0.1, 2 y 6 meses. Anti HBs deben medirse después de la última dosis.

Receptor cirrótico VHB negativos con donante anti HBc positivo (40% de riesgo de recurrencia sin profilaxis)

1. HIBG 10.000 UI en la fase anhepática y luego 2000 UI EV O IM por día por 6 días, y luego

1560 IU IM por 6 meses para mantener niveles de anti HBs > de 100 UI.

2. Lamivudina 150 mg + adefovir 10 mg día o entecavir 0,5 mg o tenofovir 300 mg/día indefinidamente.
3. HBIG puede discontinuarse a los 6 meses si HBsAg o DNA VHB son negativos y el perfil hepático es normal.
4. DNA VHB y HBsAg deben ser medidos al 1er. mes y luego cada 3 meses.
5. Después de suspender HIBG, los pacientes deben recibir 40 mcg de la vacuna para HB IM al 0.1, 2 y 6 meses. Anti HBs deben medirse después de la última dosis.

Receptor con inmunidad para VHB y donante anti HBc positivo (20% de riesgo de recurrencia sin profilaxis)

1. Donantes anti HBc (+) y HBs Ag (-) pueden ser ofrecidos a receptores anti HBs (+) y/o anti HBc (+) o VHB positivos.
2. HBIG no está recomendada.
3. Lamivudina 150 mg + adefovir 10 mg/día, o entecavir 0,5 mg o tenofovir 300 mg/día indefinidamente.
4. DNA VHB y HBs Ag deben ser medidos al mes y luego cada 3 meses.

Recurrencia del VHB postrasplante debido a una cepa mutante o no adherencia a los antivirales

1. Recurrencia postrasplante del VHB se define como HBs Ag positivo y/o DNA VHB positivo en al menos 2 ocasiones separados por lo menos 1 mes.
2. Una vez que la recurrencia se demuestre, se debe realizar biopsia hepática. El perfil de resistencia no es factible de estudiar en nuestro medio, pero sería lo ideal para escoger la mejor medicación.

3. HBIG debe ser suspendido, una vez se documente la recurrencia de la infección por el VHB.
4. DNA VHB y el HBs Ag debe ser medido cada 3 meses, hasta que sea indetectable y luego cada 6 meses.
5. Únicamente pacientes con DNA negativo o bajos (<2000 UI) con falla hepática aguda o crónica, deben ser considerados para retrasplante.

Cirróticos VHB y/o que hayan recibido órganos anti HBc (+) HBS Ag (-) con más de 12 meses previo a la implementación de estas guías y sin evidencia de reinfección por VHB

1. Actualizar la serología para VHB, para demostrar no recurrencia de la infección por el VHB.
2. Actualizar niveles de anti HBs.
3. Iniciar lamivudina 150 mg + adefovir 10 mg o entecavir 0,5 mg o tenofovir 300 mg.
4. HB y HBs Ag deben ser medidos cada 3 meses.
5. Después de suspender HIBG, los pacientes deben recibir 40 mcg de la vacuna para la HB IM al 0,1, 2 y 6 meses. Anti HBs deben medirse después de la última dosis.

TÓPICOS NO RESUELTOS

1. Evaluar dosis, duración de la gammaglobulina hiperinmune (HBGI) en combinación con los nuevos análogos nucleósidos/nucleótidos, para prevención de la recurrencia de la hepatitis B postrasplante, incluyendo el nivel suficiente de anticuerpos anti HBs protectores.
2. Evaluación de las terapias de combinación de dos nuevos análogos nucleósido/nucleótidos para reducir el riesgo de recurrencia de la hepatitis B en el período postrasplante.
3. Evaluar seguridad, eficacia y resistencia de los nuevos análogos nucleósido/nucleótidos y nucleótidos.
4. Evaluar el real papel de la vacunación en el postrasplante hepático, al suspender HBGI.

5. Definir mejor algoritmo de seguimiento a los pacientes postrasplante en relación al monitoreo de DNA VHB, serología viral, etc., para optimización de la profilaxis postrasplante.

Agradecimiento especial

Agradecemos especialmente por su aporte y revisión de las guías al **Dr. Rafael Claudino Botero**. Houston, Texas. USA.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Angus PW, Patterson SJ. Liver transplantation for hepatitis B: What is the best hepatitis B immune globulin/antiviral regimen? Liver Transplantation 2008; 14(S2): S15-S22.
2. Anselmo DM, Ghobrial RM, Jung LC, et al. New era of liver transplantation for hepatitis B: A 17-year single center experience. Annals of Surgery 2002; 235: 611-620.
3. Benner KG, Lee RG, Keefe EB, et al. Fibrosing cytolytic liver failure secondary to recurrent hepatitis B after liver transplantation. Gastroenterology 1992; 103: 1307-15.
4. Bock CT, Tillmann HL, Torres J, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutants with enhanced replication by lamivudine treatment after liver transplantation. Gastroenterology 2002; 122: 264-273.
5. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B with telbivudine or adefovir: a randomized trial. Annals of Internal Medicine 2007; 137: 745-754.
6. Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. Annals of Internal Medicine 2005; 142: 240-250.
7. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. Comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. New England Journal of Medicine 2006; 354: 1010.
8. Egwim C, Botero RC. Is hepatitis B immunoglobulin prophylaxis needed for liver transplantation in the era of new antivirals Transplantation Proceedings 2005; 37: 2200-2204.

9. Forrest Dosone S, De Vera ME, Bonham CA, et al. Lamivudine after hepatitis B immune globulin is effective in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2000; 6: 434-439.
10. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 132: 931-37.
11. Gish RG, Perrillo RP, Jacobson IM. Customizing the management of chronic hepatitis B Infection. *Seminars in Liver Disease* 2007; 27(S1): 9-17.
12. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *International Journal of Epidemiology* 2005; 34: 1329-39.
13. Heathcote EJ, Gane E, DeMan R, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir (TDF) versus adefovir dipidoxil (ADV) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0102 (abstract). *Hepatology* 2007; 46: 861A.
14. Hezode C, Chevaliez S, Bouvier-Alias M et al. Efficacy and safety of adefovir dipidoxil 20 mg daily in HBeAg-positive patients with lamivudine-resistance hepatitis B virus and a suboptimal virological response to adefovir dipidoxil 10 mg daily. *Journal of Hepatology* 2007.
15. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ. Management of Hepatitis B: Summary of a Clinical Research Workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-75.
16. Ilan Y, Galun E, Nagler A, et al. Sanctuary of hepatitis B virus in bone marrow cells of patients undergoing liver transplantation. *Liver Transplantation and Surgery* 1996; 2: 206.
17. Keefe EB, Dietrich D, Steven-Huy BH, Jacobson IM, Martin P, Schiff and Tobias H. A Treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B infection in the United States: 2008 update. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008.
18. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 2007; 24: 45-53.
19. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 1011-1020.
20. Lake JR. Do we really need long-term hepatitis B hyperimmune globulin? What are the alternatives. *Liver Transplantation* 2008; 14(S2): 23-26.
21. Lake JR, Shorr JS, Steffan BJ, et al. Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 549-557.
22. Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, et al. A randomized controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997; 26: 1621-1625.
23. Lau JY, Bain BG, Smith H, et al. Modulation of hepatitis B antigen expression by immunosuppressive drugs in primary hepatocyte culture. *Transplantation* 1992; 53: 894.
24. Lok ASF, Mc Mahon BJ. Chronic Hepatitis B: AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
25. McMillan J, Shaw T, amgus P, et al. Effects of immunosuppressive and antiviral agents on hepatitis B virus replication in vitro. *Hepatology* 1995; 22: 36.
26. Marcellin P, Buti M, Krastev C, et al. A randomized, double-blind comparison of tenofovir DF (DTF) versus adefovir dipidoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0102 (abstract). *Hepatology* 2007; 46: 290A-291A.
27. Multimer D, Feraz-Neto BH, Harrison R, et al. Acute liver graft failure due to the emergence of lamivudine resistance hepatitis B virus: rapid resolution during treatment with adefovir. *Gut* 2001; 49: 860-863.
28. Niho HK, Quan DJ, Roberts JP, et al. Liver transplant recipients with evidence of past hepatitis B infection are not at increased risk for de novo hepatitis B (Abstract # 600). *Hepatology* 2008; 48: 574A.
29. O'Mata M. Significance of extrahepatic replication of hepatitis B virus. *Hepatology* 1990; 12: 364.
30. Pandullo FL, Afonso RC, Pinho JRR, et al. Hepatitis B Virus DNA Detection in Anti-HBc Positive Liver Donor Grafts. (Abstract # P-420). *Journal of Hepatology* 2008; 14(#7, S1): S185.

31. Pareja E, Berenguer M, Aguilera V, et al. Long-term results with the use of grafts from HBsAg negative HBcAb positive donors in liver transplantation. Abstract # P-424) *Journal of Hepatology* 2008; 14(#7, S): S186.
32. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al, for the Lamivudine North American Transplantation Group. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33: 424-432.
33. Prieto M, Rubin A, Berenguer M, et al. Use grafts from HBsAg negative anti-HBc positive donors in liver transplantation: Long term results of a selective assignation strategy (Abstract # 605). *Hematology* 2008; 48: 576A.
34. Samuel D, Mueller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 1842-47.
35. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130: 2039-2049.
36. Terrault NA, Zhou S, McCorry RW, et al. Incidence and clinical consequences of surface and polymerase gene mutations in liver transplant recipients of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1998; 28: 555-561.
37. Terrault N, Roche B and Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplant setting: A European and an American perspective. *Liver Transplantation* 2007; 11: 716-32.
38. Tur Kasper R, Shaul Y. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. 1998; 167: 630.
39. Van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistance hepatitis B viral infection. *Hepatology* 2004; 40: 1421-1425.
40. Van Bommel F, Zollner B, Sarrazin C, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistance hepatitis B virus infection and high DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006; 44: 318-325.
41. Vogt T, Wise ME, Shih H, Williams IT. Hepatitis B Mortality in the United States, 1990-2004 [Abstract]. 45th Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America, San Diego, California; October 4-7, 2007.
42. Wong SN, Chu CJ, Wai, CT 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 Transplantation* 2007; 13: 374-81.
43. World Health Organization. Hepatitis B. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/fs204/en>.
44. Yilmaz N, Shiffman ML, Stravitz RT, et al. Prophylaxis against recurrence of hepatitis B virus after liver transplantation: a retrospective analysis spanning 20 years. *Liver International* 2007; 72-78.
45. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: Reflections on the current approach to antiviral therapy. *Journal of Hepatology* 2008; 48: S2-S19.