

Eficacia de la asociación de una sola dosis de gammaglobulina hiperinmune anti-hepatitis B más entecavir en la profilaxis de la hepatitis B después del trasplante hepático: Experiencia de un centro en la Argentina

María Anders, Federico Orozco, Nicolás Goldaracena, Emilio Quiñonez, Lucas McCormack, Ricardo Mastai

Programa de Trasplante Hepático, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2013;43:121-125

Resumen

En el presente estudio se reporta la eficacia de la asociación de una sola dosis de gammaglobulina hiperinmune anti-hepatitis B más entecavir en la profilaxis de la hepatitis B en pacientes que han sido sometidos a trasplante hepático. Se evaluaron en forma retrospectiva 6 pacientes que fueron trasplantados por presentar una hepatopatía asociada al virus B. Tres de ellos presentaron complicaciones asociadas a la cirrosis hepática, dos presentaron hepatocarcinoma y otro una hepatitis fulminante por HBV. La media de seguimiento fue 23 meses (rango 7 a 52 meses). Los 6 pacientes recibieron entecavir en forma profiláctica antes del trasplante. La carga viral previa al trasplante fue no detectable en todos los pacientes. La seroconversión del HBsAg fue observada en cuatro de los seis pacientes. Tres de los pacientes fallecieron durante su seguimiento, dos por recurrencia del hepatocarcinoma, y en ninguno de ellos se detectó carga viral de HBV. En una serie pequeña de pacientes hemos podido demostrar que un régimen con una sola dosis de gammaglobulina más entecavir es eficaz en el manejo de pacientes con hepatopatía asociada al HBV luego del trasplante hepático. Futuros estudios podrán demostrar la eficacia de regímenes libres de gammaglobulina específica.

Palabras claves. Hepatitis B, trasplante hepático, gammaglobulina anti-hepatitis B, profilaxis, entecavir.

Efficacy of the association of a single dose of hepatitis B hyperimmune gammaglobulin and entecavir in the prophylaxis of hepatitis B after liver transplantation: Experience of a single center in Argentina

Summary

The present study reports the effectiveness of the association of a single dose of hepatitis B immunoglobulin (HBIg) associated to entecavir in the prophylaxis of hepatitis B in patients who have undergone liver transplantation. Six patients that had been transplanted because of hepatitis B liver disease were retrospectively evaluated. Three of them developed non-oncological complications related to liver cirrhosis, two had hepatocellular carcinoma and another one had fulminant HBV hepatitis. The mean follow-up was 22 months (range: 7-52 months). The 6 patients received entecavir as prophylactic treatment before transplantation. The pre-transplant viral load was undetectable in all patients. HBsAg seroconversion was observed in four of the six patients. Three patients died during follow-up, two because of recurrent hepatocellular carcinoma, none of them had detectable HBV serum viral load. In a small series of patients we could demonstrate that a regimen with a single dose of gamma globulin entecavir is effective in the post-transplant management of patients with liver disease associated with HBV. Future studies will be able to demonstrate the effectiveness of specific gamma globulin-free regimens.

Key words. Hepatitis B, liver transplantation, hepatitis B immunoglobulin (HBIg), prophylaxis, entecavir.

Correspondencia: Ricardo Mastai
Unidad de Trasplante, Hospital Alemán. Avda Pueyrredón 1640
(C1118 AAT). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Fax: (0054-11) 48277014
E-mail: rmastai@hospitalaleman.com

La hepatopatía relacionada al virus de la hepatitis B (HBV) representa el 3,4% de las indicaciones de trasplante hepático en la Argentina.¹ Sin embargo, durante muchos años, la enfermedad de hígado, tanto aguda como crónica, asociada al HBV fue considerada una contraindicación absoluta en muchos centros de trasplante. Esta conducta se encontraba en relación al riesgo de reinfección del injerto por el HBV, que se aproxima al 80% y depende sobre todo del grado de replicación del HBV en el momento del trasplante.^{2,3}

La introducción en los últimos años de la gammaglobulina anti-hepatitis B, y posteriormente de los fármacos antivirales, ha modificado en forma completa el pronóstico del trasplante hepático en este grupo de pacientes, siendo la sobrevida de estos enfermos estimada a los 5 años mayor del 85%.⁴⁻⁶ Con respecto a los fármacos antivirales, la lamivudina ha sido el primer análogo de los nucleósidos que fue utilizado en la práctica clínica habitual debido a su elevada potencia para suprimir la replicación viral y excelente tolerancia. Sin embargo, y en especial luego de 2 a 3 años de seguimiento, la tasa de recidiva en los pacientes que reciben lamivudina aumenta al 30% a 40%, debido a la aparición de variantes resistentes al HBV.^{7,8} Esto ha llevado durante los últimos años al desarrollo de nuevos fármacos más potentes y con mejor perfil de resistencia. En este sentido, el entecavir presenta un elevado potencial antiviral con un bajo riesgo de resistencia a largo plazo.⁹⁻¹¹ El objetivo de nuestro trabajo ha sido reportar nuestra experiencia con la asociación de una sola dosis de gammaglobulina hiperinmune anti-hepatitis B más entecavir en la profilaxis de la recurrencia del HBV luego del trasplante hepático.

Pacientes y métodos

Se incluyeron los pacientes que fueron sometidos a un trasplante hepático por una hepatopatía asociada al HBV en el período mayo de 2006 a diciembre de 2011. Todos ellos presentaban un HBsAg positivo en el momento del trasplante. En la fase anhepática se le administró una única dosis de 10.000 UI de gammaglobulina hiperinmune anti-hepatitis B (*Gama Anti-Hepatitis B Grifols®*) en forma endovenosa. Como parte de nuestro protocolo to-

dos los pacientes recibieron 0,5 mg/día de entecavir para la profilaxis de la recurrencia del HBV postrasplante y fueron seguidos diariamente durante su internación, semanalmente durante los dos primeros meses y luego en forma bimensual dependiendo de las condiciones clínicas. En cada visita a partir de los dos meses se realizaron las pruebas de laboratorio habituales, incluyendo el dosaje del inmunosupresor utilizado más HBsAg, anti-HBs y HBeAg. El DNA-HBV fue determinado mediante PCR *real time-Tagman* con un límite inferior de detección de 30 copias/ml (1U/ml = 5.82 copias/ml). La recurrencia y/o persistencia de la infección por HBV fue definida como la presencia de una PCR detectable en algún momento luego del trasplante.

La inmunosupresión utilizada en forma inicial en nuestros pacientes se basó en el triple esquema tacrolimus, micofenolato y prednisona. La concentración plasmática de tacrolimus fue entre 8-10 ng/ml durante los primeros dos meses y luego entre 5-8 ng/ml. Otros inmunosupresores, como el sirolimus, fueron utilizados ante la presencia de efectos adversos asociados al tacrolimus o en pacientes cuya indicación del trasplante hepático fue un carcinoma hepatocelular.

Resultados

En forma consecutiva se incluyeron seis pacientes portadores de una infección aguda o crónica por virus B que fueron sometidos a un trasplante hepático en el período comprendido entre mayo de 2006 y diciembre de 2011. Todos los pacientes recibieron un órgano entero de un donante cadavérico. Tal como se observa en la Tabla 1, las indicaciones del trasplante fueron cirrosis descompensada en 3 pacientes, hepatocarcinoma en 2 e insuficiencia hepática aguda grave 1. No se observó mortalidad durante su internación luego del trasplante en ningún paciente de la presente serie. La media de seguimiento luego del trasplante fue de 23 meses (rango 7-52 meses). Antes del trasplante todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento antiviral con entecavir vía oral por más de tres meses, excepto el paciente con insuficiencia hepática aguda grave que recibió solo cuatro días de tratamiento antiviral. Como se observa en la Tabla 2, al momento del

Tabla 1. Características clínicas individuales de los pacientes incluidos en el estudio.

Paciente	Edad (años)	Sexo	Seguimiento (días)	Indicación de trasplante	Child-Pugh	MELD
1	58	F	300	Cirrosis	C 10	23
2	63	M	339	Fulminante	-	-
3	52	M	1,205	Cirrosis	B 9	17
4	34	M	226	Cirrosis +HCC	A 5	6
5	67	M	1,500	Cirrosis + HCC	B 7	12 (22) ¹
6	49	M	319	Cirrosis	C 11	24

¹ Puntos adicionales por vía de excepción (hepatocarcinoma).
F: Femenino, M: Masculino, HCC: Hepatocarcinoma.

Tabla 2. Características serológicas y virales individuales en el pre-trasplante de los pacientes incluidos en el estudio.

Paciente	HBeAg	Anti-HBe	DNA-HBV	Tratamiento previo	Tiempo (meses)
1	ND	ND	2,4/257	ETV	> 3
2	ND	ND	ND	ETV	< 3
3	Neg	Pos	Neg	ETV	> 3
4	Neg	Pos	4,5/29,570	LAM/ETV	> 3
5	Pos	Neg	2,2/100	ETV	> 3
6	Neg	Pos	Neg	ETV	< 3

ND: No disponible, Neg: Negativo, Pos: Positivo, ETV: Entecavir, LAM: Lamivudina.

Tabla 3. Seguimiento post-trasplante de los pacientes incluidos en el estudio.

Paciente	HBsAg	DNA-HBV	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBs	Vivo	Causa
1	ND	<30	ND	ND	ND	No	Sepsis
2	Neg (5 meses)	<30	ND	ND	Neg (8 meses)	Sí	-
3	Neg (15 meses)	<30	ND	ND	Neg	Sí	-
4	Neg	<30	ND	ND	43 (6 meses)	No	HCC
5	Pos	<30	Neg	Pos	Neg (8 meses)	No	HCC
6	Neg (5 meses)	<30	Neg	Pos	ND	Sí	-

ND: No disponible, Neg: Negativo, Pos: Positivo, HCC: Hepatocarcinoma

trasplante 3 pacientes tenían viremia detectable, 2 eran negativos y en el restante no se realizó la determinación por tratarse del paciente con hepatitis fulminante.

De los 5 pacientes con hepatopatía crónica, 3 eran HBeAg negativos, 1 era positivo y en 2 se desconocía el status virológico en forma previa al trasplante. En el seguimiento, 1 paciente logró la seroconversión del HBeAg a los 8 meses del trasplante y 4 pacientes negativizaron el HBsAg a los 6 meses luego del trasplante.

En la Tabla 3 se observa que ningún paciente tuvo carga viral detectable en el seguimiento. Tres de los 6 pacientes fallecieron de causas no relacionadas con el virus B y con carga viral no detectable, 2 de ellos por recurrencia de un carcinoma hepatocelular y el otro por una infección generalizada. Finalmente, cabe destacar que la tolerancia al entecavir fue muy buena, no observándose efectos adversos durante un período prolongado de administración.

Discusión

Durante los últimos años, y hasta la aparición de la lamivudina, la gammaglobulina hiperminimune anti-hepatitis B se constituyó en el método más efectivo en la prevención de la reinfección del injerto por el HBV.⁴ El mecanismo por el que la gammaglobulina protege al nuevo hígado no es bien definido, aunque se sugiere que actúa neutralizando el HBsAg que recubre los viriones circulantes, evitando de esta forma la entrada del virus en los hepatocitos o la diseminación horizontal a nivel hepático. En la actualidad existen dos presentaciones de gammaglobulina anti-hepatitis B, una para administrarse por vía intramuscular y otra de uso exclusivo por vía

endovenosa. Aunque no existe una pauta universalmente aceptada, está bien establecido que para ser eficaz debe ser administrada durante períodos prolongados (mayores de 1 año), ya que su suspensión en los primeros 3 a 6 meses se acompaña de una tasa de reinfección muy similar a la observada en los pacientes a los que no se le administra ningún tipo de profilaxis.¹² Es importante destacar el alto costo de este tratamiento, en especial cuando se utilizan pautas basadas en la administración a largo plazo o por tiempo indefinido de dosis altas por vía endovenosa. Por último, se ha observado la aparición de mutaciones de escape en la región del gen S, que les permite escapar al efecto neutralizante de los anticuerpos anti-HBs.¹³

En los últimos años, diversos estudios han demostrado que la eficacia de la lamivudina en monoterapia es comparable a la de las inmunoglobulinas, siendo el riesgo de reinfección a los tres años luego del trasplante de 40% a 50%.^{14,15} Asimismo, se ha observado, que la asociación de inmunoglobulinas y lamivudina tiene una eficacia superior a la monoterapia con cada uno de estos fármacos, observándose una tasa de reinfección a los tres años que oscila entre el 0 y el 10% en la mayoría de las series publicadas, siendo en la actualidad el tratamiento de referencia para la prevención de la recurrencia de hepatitis B.¹⁶ A pesar de que su uso fue el habitual durante muchos años, debemos destacar que los esquemas utilizados con esta combinación son heterogéneos con respecto a muchos aspectos: dosis, vía de administración y tiempo de administración. Por otra parte, la lamivudina, por su capacidad de generar variantes resistentes al HBV, ha perdido parte de su relevante papel en el tratamiento de la hepatitis B crónica, siendo reemplazada por otros antivirales de

mayor barrera genética. Por otra parte, debemos tener en cuenta que la profilaxis hasta la actualidad tiene una duración indefinida. Es por ello que este grupo de pacientes se ha visto beneficiado por la asociación de gammaglobulina con otros antivirales orales según el perfil de resistencia. En este sentido, el adefovir y el entecavir han sido los antivirales que más se han evaluado en esta situación clínica.

En nuestro estudio reportamos una serie pequeña de pacientes sometidos a un trasplante hepático por presentar una hepatopatía crónica asociada al HBV, que fueron seguidos por una media de 23 meses y recibieron una sola dosis de gammaglobulina hiperinmune más entecavir. En todos los pacientes se objetivó una carga viral no detectable para el HBV durante el seguimiento luego del trasplante. Asimismo, y teniendo en cuenta que los pacientes tenían cargas virales no detectables, no se objetivaron formas mutantes luego del uso prolongado de entecavir. Estos resultados nos sugieren que este esquema es efectivo en la profilaxis de la HBV luego del trasplante hepático.

Los resultados de esta serie nos permiten sugerir que la utilización de altas dosis en forma continuada de gammaglobulina es innecesaria en los pacientes que reciben profilaxis de combinación, en especial en aquellos, como los de nuestro estudio, que pueden ser considerados de bajo riesgo por presentar carga viral indetectable en el momento del trasplante hepático. En los últimos años diferentes estrategias han sido ensayadas con el objetivo de reducir las dosis de gammaglobulina o prescindir de ella. En este sentido, recientemente Fung y col han demostrado que la administración de entecavir, un fármaco con elevada potencia antiviral, es altamente eficaz como monoterapia en la profilaxis de la hepatitis B luego del trasplante hepático.¹⁷ Estos resultados sugieren que en un futuro cercano podrían utilizarse esquemas libres de gammaglobulina en el manejo de estos pacientes. Asimismo, y en forma similar a lo reportado en nuestro estudio, estos autores observaron que la mayor parte de los pacientes que fueron estudiados negativizaron el HBsAg durante el seguimiento.¹⁷ La importancia de la presencia o no del HBsAg en pacientes con carga viral no detectable luego del trasplante es un aspecto aún no definido. Es probable que la pérdida del HBsAg luego del trasplante pueda estar relacionada a dos factores: la remoción del hígado enfermo y el efecto antiviral del entecavir. Es importante destacar que a pesar de tener una profilaxis efectiva y lograr una carga viral indetectable, el HBV puede ser detectado en suero, hígado u otros reservorios.¹⁸ Es por ello que la eficacia a largo plazo del tratamiento antiviral estaría dada por la mantención de la carga viral no detectable y no por la negativización del HBsAg.

En esta serie pequeña de pacientes se pudo demostrar la eficacia de una sola dosis de gammaglobulina hiperinmune más entecavir en la prevención de la recurrencia de la hepatitis B. Sin embargo, es posible que otros fármacos

antivirales, utilizados en forma individual o conjunta, puedan ser de utilidad en un futuro. Esta elección podrá estar en relación a los índices de resistencia y/o efectos adversos que puedan asociarse al antiviral. En este sentido, debemos destacar que la tolerancia al entecavir fue excelente, no observándose efectos adversos graves luego de su administración prolongada. En nuestro estudio la elección del entecavir por sobre el tenofovir se basó en el hecho de reducir los efectos deletéreos sobre el riñón de los inhibidores de calcineurina. En la actualidad la insuficiencia renal es un factor de mal pronóstico en los pacientes sometidos a trasplante hepático.

Finalmente, los objetivos en los próximos años estarán dirigidos a obtener mejores resultados en términos de eficacia y tolerancia, reducir los costos y adecuar el tratamiento a las necesidades de cada paciente.

Nuestros resultados demuestran que el régimen utilizado con una única dosis de gammaglobulina hiperinmune anti-hepatitis B más entecavir es capaz de negativizar la carga viral del HBV en todos los pacientes trasplantados, lo que sugiere la eficacia de este esquema en el manejo de los pacientes con hepatitis B que son sometidos a un trasplante hepático.

Referencias

1. Instituto Nacional Coordinador Único de Ablación e Implante. <http://www.incucai.gov.ar>
2. Lee W. Hepatitis B virus infection. *N Eng J Med* 1997;337:1733-1745.
3. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Teperman L, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991;13:619-626.
4. Samuel D, Bismuth A, Mathieu D, Arulnaden JL, Reynes M, Benhamou JP, Brechot C, Bismuth H. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Lancet* 1991;337:813-815.
5. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *New Eng J Med* 1998;339:61-68.
6. Bzowej N, Han S, Degertekin B, Keeffe EB, Emre S, Brown R, Reddy R, Lok AS. Liver transplantation outcomes among Caucasians, Asian Americans and African Americans with hepatitis B. *Liver Transpl* 2009;15:1010-1020.
7. Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, Levy G, Martin P, Wright T, Caldwell S, Schiff E, Gish R, Villeneuve JP, Farr G, Anschutz G, Crowther L, Brown N. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation lamivudine Transplant Group. *Hepatology* 1999;29:1581-1586.
8. Neff GW, O'Brien CB, Nery J, Shire N, Montalbano M, Ruiz P, Nery C, Sadfar K, De Medina M, Tzakis AG, Schiff ER, Madariaga J. 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;10:1372-1378.

9. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, Van Vlierberghe H, Anderson FH, Thomas N, Dehertogh D. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002;123:1831-1838.
10. Xi ZF, Xia Q, Zhang JJ, Chen XS, Han LZ, Wang X, Shen CH, Luo Y, Xin TY, Wang SY, Qiu de K. The role of entecavir in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Dig Dis* 2009;10:321-327.
11. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Xu D, Yang J, Wilber RB, Colonno RJ. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-1514.
12. Samuel D, Muller R, Alexander G. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Eng J Med* 1993;239:1842-1847.
13. Terrault NA, Zhou S, McCorry RW, Pruett TL, Lake JR, Roberts JP, Ascher NL, Wright TL. Incidence and clinical consequences of surface and polymerase gene mutations in liver transplant recipients on hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1998;28:555-561.
14. Chan HL, Chui AK, Lau WY, Chan FK, Hui AY, Rao AR, Wong J, Lai EC, Sung JJ. Outcome of lamivudine resistant hepatitis B virus mutant post liver transplantation on lamivudine immunoprophylaxis. *Clin Transplant* 2004;18:295-300.
15. Mutimer D, Dusheiko G, Barrett C, Grellier L, Ahmed M, Anschuetz G, Burroughs A, Hubscher S, Dhillon AP, Rolles K, Elias E. Lamivudine without HBIg for prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow up. *Transplantation* 2000;50:809-815.
16. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of hepatitis B virus in the liver transplantation setting: an European and an American perspective. *Liver Transpl* 2005;11:716-732.
17. Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, Dai WC, Chan AC, Cheung TT, Tsang S, Lam B, Lai CL, Lo CM. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011;141:1212-1219.
18. Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, van Marle G, Roberts JP, Michalak TI, Terrault NA. Hepatitis B virus quasispecies in hepatic and extrahepatic viral reservoirs in liver transplant recipients on prophylactic therapy. *Liver Transpl* 2011;17:955-962.