

Profilaxis con Lamivudina en Receptores HBsAg-negativos Naïve de Hígados de Donantes HBcAc-positivos: 13 años de experiencia en un hospital de referencia

María García-Eliz¹, Ángel Rubín Suárez¹, Victoria Aguilera Sancho-Tello¹, Marina Berenguer Haym¹, Carmen Vinaixa Aunés¹, Salvador Benlloch Pérez¹, Vanessa Hontangas Pla¹, Martín Prieto Castillo¹

1- Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

INTRODUCCIÓN

Las Guías de Práctica clínica recomiendan lamivudina (LAM) para prevenir la infección *de novo* por el virus de la hepatitis B (VHB) en receptores HBsAg- de hígados de donantes HBcAc+. Sin embargo, estas recomendaciones se basan principalmente en estudios con un corto seguimiento y un limitado número de receptores naïve.

OBJETIVOS

Analizar la eficacia a largo plazo de la profilaxis con LAM en receptores HBsAg- naïve de hígados de donantes HBcAc+. Un objetivo adicional fue valorar la contribución relativa de la aparición de resistencia a LAM cuando se produce una infección por VHB en estos pacientes

MÉTODOS

Se analizaron 52 receptores HBsAg-negativos naïve de hígados de donantes HBcAc-positivos a los que se había realizado un TH entre el 01/01/1999 y el 31/12/2011 en nuestro centro, y que habían recibido LAM en monoprofilaxis para prevenir la infección por VHB *de novo*, definida como la detección de HBsAg en al menos dos determinaciones consecutivas.

RESULTADOS

- Tras una mediana de seguimiento de 3,8 años (rango: 0,1 – 11,6 años) post-TH, 7 (13,5%) pacientes desarrollaron infección VHB *de novo* tras una mediana de 2 años (rango 1 – 6,5 años) tras el TH: en 3 casos tras una retirada accidental del fármaco y en los otros 4 mientras el paciente seguía tomando el fármaco (tabla 3).
- La probabilidad acumulada de infección por el VHB fue 2%, 13%, 17% y 23% al 1, 3, 5 y 10 años respectivamente (figura 1). La detección del HBsAg se acompañó de niveles altos de ADN-VHB sérico en 6 casos y de aumento de la ALT en dos.
- Se detectaron mutaciones específicas de LAM sólo en los pacientes que desarrollaron infección VHB mientras continuaban tomando el fármaco. El tratamiento inicial del VHB consistió en tenofovir +/- LAM (n = 4), LAM +/- Adefovir (n = 2) y Entecavir (n=1). (tabla 3)
- Se observó positivización persistente post-TH del anti-HBc en ausencia de anti-HBs en 6 (13%) de los 45 pacientes que siguieron siendo HBsAg negativos post-TH (tabla 4).
- Globalmente, 17 pacientes (33%) de los 52 pacientes fallecieron. La supervivencia acumulada fue 94, 83, 74 y 55% a 1, 3, 5 y 10 años post-TH, respectivamente. No se produjeron muertes secundarias a infección *de novo* por VHB (figura 2)

Edad (años)	61.5 (14 – 82)
Edad > 60 años	27 (52%)
Sexo (masc. / fem.)	38 / 14
Causa de muerte	
ACV	36 (69%)
TCE	14 (27%)
Otros	2 (4%)
Anti-HBs	
Positivo	38 (73%)
negativo	14 (27%)
ADN VHB (PCR) hígado	
Positivo	5
Negativo	22
No realizado	25

Edad (años)	59 (23 – 67)
Sexo (masc./fem.)	38 / 14
Indicación TH, n (%)	
Cirrosis	48 (92)
FHF	2 (4)
Retrasplante	2 (4)
Etiología de la CH, n(%)	
Alcohol	24 (50)
VHC	14 (29)
VHC + alcohol	3 (6)
Wilson	1 (2)
CHC, n (%)	16 (33)
MELD	15 (6 – 37)
Seguimiento VHB, años	3.8 (0.1 – 11.6)

Paciente	Sexo, edad	Diagnóstico	Profilaxis con LAM en el momento del diagnóstico de VHB	Tiempo hasta el HBsAg+ (años)	ADN VHB (PCR) injerto	ALT (IU/L)	HBeAg	ADN VHB suero (IU/mL)	Genotipo/mutaciones	Biopsia
1	M, 60	Cirrosis enólica	No	1	+	10	+	328,000	D / ninguna	CH A3 F1
2	H, 65	Cirrosis VHC + CHC	No	1.8	ND	125	+	Negativo (PCR)	No realizado	No
3	H, 48	Cirrosis enólica	No	2.1	ND	156	+	26,458,352	No realizado	No
4	H, 48	Cirrosis enólica	Sí	1.8	-	14	+	1,329,990	D/L180M M204V	No
5	M, 23	Wilson	Sí	2.7	-	13	+	>17,857,100	D/L180M M204V	No
6	H, 54	Cirrosis enólica	Sí	3.3	-	17	+	>170,000,000	D/L180M M204V	No
7	H, 43	Cirrosis VHC + OH	Sí	6.6	-	29	+	>170,000,000	D/L180M M204V	No

Tabla 4. Características clínicas de los receptores naïve que experimentaron una seroreversión del antiHBc tras el TH pero permanecieron HBsAg negativos (n=6)

Paciente	Sexo, edad	Diagnóstico	ADN VHB injerto (PCR)	Tiempo desde el TH hasta la primera detección antiHBc (m)	antiHBs	Profilaxis antiviral tras detección antiHBc	Seguimiento VHB tras TH (años)	Vivo/muerto
1	H, 61	Cirrosis VHC + CHC	No realizado	5	Neg.	No	0.7	Muerto (recurrencia CHC)
2	H, 49	Cirrosis enólica	Negativo	0.6	Neg.	No	1.5	Vivo
3	H, 63	Cirrosis VHC	Negativo	1	Neg.	No	1.1	Muerto (recurrencia CHC)
4	H, 63	Cirrosis enólica	No realizado	3	Neg.	No	2	Muerto (enf. Neurológica)
5	H, 51	Cirrosis enólica	No realizado	3	Neg.	No	9.3	Vivo
6	H, 65	Cirrosis enólica	Negativo	1	Neg.	Sí (TDF)	2.2	Vivo

Tabla 5. Resultados de la infección VHB *de novo*

Paciente	Tto VHB inicial	Tiempo desde la infección por VHB hasta el inicio de tratamiento	Resultados del seguimiento más reciente					
			HBsAg / anti-HBs	HBeAg / anti-HBe	ADN VHB suero (UI/mL)	Seguimiento tras la infección VHB (años)	Vivo/ Muerto	Tratamiento VHB actual
1	LAM + TDF	71	Negativo / positivo	Negativo / positivo	< 20	5.6	Vivo	LAM
2	LAM	1	Positivo / negativo	Negativo / positivo	< 357	7.1	Muerto (recurrencia a CHC)	LAM
3	LAM + ADF	7	Negativo / positivo	Negativo / positivo	< 20	5.9	Vivo	None
4	LAM + TDF	33	Negativo / positivo	Negativo / positivo	< 20	2.1	Vivo	ETV + TDF
5	TDF	15	Positivo / negativo	Positivo / negativo	< 20	2.4	Vivo	TDF
6	TDF	321	Positivo / negativo	Positivo / negativo	5371	1.3	Vivo	TDF
7	ETV → TDF	3	Positivo / negativo	Positivo / negativo	1326	0.4	Vivo	TDF

Figura 1. Probabilidad acumulada de desarrollar VHB

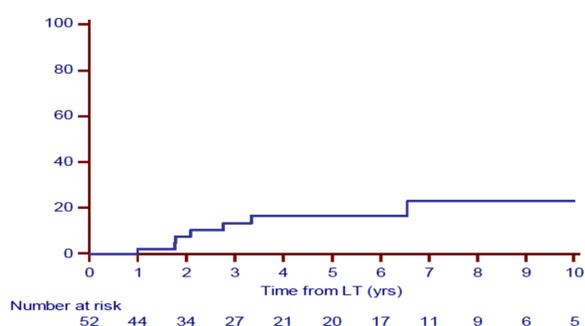
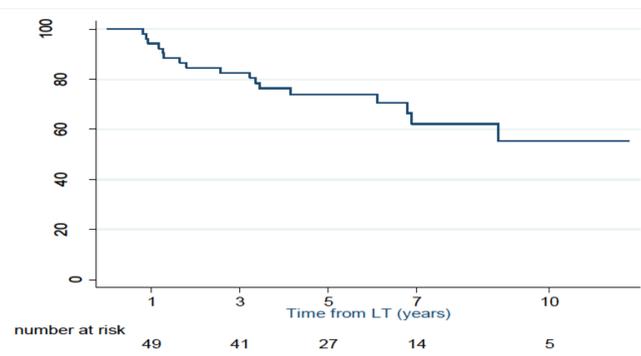


Figura 2. Supervivencia estimada del paciente



CONCLUSIONES

La prevalencia de infección *de novo* VHB aumenta con el seguimiento prolongado en los receptores HBsAg-negativos naïve de injertos de donantes HBcAc-positivo tratados con LAM. En pacientes adherentes, la aparición de mutaciones asociadas a resistencia a LAM es la responsable de la infección VHB en todos los casos. La sero-reversión persistente post-TH del anti-HBc en ausencia de positivización del HBsAg en un porcentaje adicional de los pacientes con LAM sugiere la presencia de infección VHB críptica.

