
***IMPACTO DE LA UTILIZACIÓN
DE HÍGADOS DE DONANTES
ANTI-HBc POSITIVO EN
PACIENTES TRASPLANTADOS
POR HEPATITIS B***

Departament de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona

María García Eliz

Dr. Martín Prieto Castillo

Dr. Víctor Vargas Blasco

Treball de recerca 2010-11. Convocatoria setembre

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	5
3. Material y métodos	13
4. Resultados	16
5. Discusión	24
6. Conclusiones	30
7. Tablas y figuras	31
8 Bibliografía	47

Introducción. La actual escasez de órganos donantes ha llevado al desarrollo de estrategias para ampliar los criterios de donación mediante el uso de injertos subóptimos. Nuestro objetivo es evaluar el impacto de la utilización de hígados de donantes anti-HBc positivos en pacientes trasplantados por hepatitis B.

Material y métodos. De los 1618 trasplantes hepáticos (TH) que se realizaron en el H. U. La Fe de Valencia entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2010 se identificaron aquellos pacientes trasplantados por enfermedad hepática relacionada con el virus de la hepatitis B (VHB). Estos trasplantes fueron revisados retrospectivamente recogiendo datos de los receptores (pre y post-trasplante) y de sus respectivos donantes.

Resultados. La probabilidad acumulada de hepatitis B post-trasplante al 1º, 5º y 10º año fue de 3,7%, 8,3% y 8,3% en los receptores de un injerto anti-HBc+ en comparación con 2,7%, 9,8% y 9,8% en los que recibieron un injerto anti-HBc- ($p=0,99$). La probabilidad de supervivencia al 1º, 5º y 10º año de los receptores de un órgano anti-HBc+ fue de 87%, 82% y 58% frente al 87%, 82% y 74% en los que recibieron un anti-HBc- ($p=0,73$).

Conclusiones. En pacientes trasplantados por enfermedad hepática secundaria a infección por el VHB la utilización de donantes anti-HBc positivo no tiene un impacto negativo sobre la probabilidad de desarrollo de hepatitis B post-TH ni sobre la supervivencia del paciente post-TH.

Introducció. L'actual manca d'òrgans donants ha obligat al desenvolupament d'estratègies per ampliar els criteris de donació mitjançant l'ús d'empelts subòptims. El nostre objectiu és avaluar l'impacte de la utilització de fetges de donants anti-HBc positius en pacients trasplantats per hepatitis B.

Material y mètodes. Dels 1618 trasplants hepàtics (TH) que es realitzaren en el H. U. La Fe de València entre l'1 de gener de 1995 i el 31 de desembre de 2010 es van identificar aquells pacients trasplantats per malaltia hepàtica relacionada amb el virus de la hepatitis B (VHB). Estos trasplantaments van ser revisats retrospectivament recollint dades dels receptors (pre i post-trasplantament) i dels seus respectius donants.

Resultats. La probabilitat acumulada d'hepatitis B post-trasplantament al 1er, 5nt i 10é any va ser de 3,7%, 8,3% y 8,3% en els receptors d'un empelt anti-HBc+ en comparació amb 2,7%, 9,8% y 9,8% amb els que van rebre un empelt van rebre un empelt anti-HBc- ($p=0,99$). La probabilitat de supervivència al 1er, 5nt i 10é any dels receptors d'un òrgan anti-HBc+ va ser de 87%, 82% y 58% front al 87%, 82% y 74% en els que van rebre un anti-HBc- ($p=0,73$).

Conclusions. En pacients trasplantats per malaltia hepàtica secundària a infecció per el VHB l'utilització de donants anti-HBc positiu no té un impacte negatiu sobre la probabilitat de desenvolupament d'hepatitis B post-TH ni sobre la supervivència del pacient post-TH.

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) se considera el tratamiento de elección en pacientes que, seleccionados adecuadamente, presentan enfermedades hepáticas agudas o crónicas en las que hayan fracasado ya otras alternativas terapéuticas. El TH es una opción que debe ser planteada únicamente en aquellos casos en los que la esperanza de vida estimada al año sea inferior a la que se prevea con el trasplante.

Antes de la aparición de la gammaglobulina hiperinmune (GGHI) anti-hepatitis B y de los análogos de los nucleót(s)idos, la enfermedad hepática secundaria a infección por el virus de la hepatitis B (VHB) se consideraba una contraindicación al trasplante hepático. Esto era debido a la elevada tasa de recidiva de la infección post-TH, a la alta tasa de pérdida del injerto por hepatitis B recurrente – más grave que la producida por el virus de la hepatitis C (VHC)- y a la alta mortalidad, que superaba el 50% a los 5 años (1). Con estos resultados y la disponibilidad limitada de donantes, muchos centros optaron por desestimar el trasplante hepático en pacientes con hepatitis crónica B.

La alta tasa de reinfección por VHB tras el trasplante hepático es probablemente debida al aumento de la replicación viral secundaria al tratamiento inmunosupresor y al efecto estimulador directo del tratamiento con corticoesteroides. Los reservorios extrahepáticos del VHB, como las células mononucleares de sangre periférica, bazo y otros órganos puede contribuir, así mismo, a la reinfección del injerto.

Los pacientes candidatos a trasplante por enfermedad relacionada con el VHB pueden dividirse en dos grupos según el riesgo de reinfección que presentan:

- Alto riesgo: pacientes con HBeAg positivo o pacientes con HBeAg negativo pero con niveles séricos elevados de ADN-VHB pre-TH y pacientes con resistencia al tratamiento antiviral pre-trasplante (2).

- Bajo riesgo: pacientes con hepatitis fulminante por VHB, coinfección con
- VHD y pacientes con HBeAg negativo y niveles séricos bajos o indetectables de ADN de VHB en el momento del TH (3).

Desde finales de los años 80, la introducción de medidas efectivas para prevenir y tratar la reinfección, utilizando GGHI anti-hepatitis B y posteriormente los análogos de los nucleót(s)idos, ha mejorado de manera significativa los resultados del trasplante hepático por esta indicación. La supervivencia global de los pacientes trasplantados por cirrosis secundaria a infección por VHB supera ahora el 85% al año y el 75% a los 5 años (4).

La GGHI anti-hepatitis B tiene un efecto protector, probablemente ligando los viriones circulantes, bloqueando los receptores VHB de los hepatocitos y promoviendo una citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos, con el resultado final de la lisis de las células infectadas (5)

Posteriormente, lamivudina y adefovir demostraron, además de ser unos fármacos seguros tanto en pacientes candidatos a trasplante como en receptores de trasplante, ser eficaces en el tratamiento de la infección antes y tras el mismo, aunque con unas elevadas tasas de resistencia. Telbivudina es un fármaco con una potencia antiviral alta pero con una tasa de resistencias que oscila entre el 9% y el 22% a los dos años de tratamiento (6). Recientemente, con la aparición de los nuevos antivirales - Entecavir y Tenofovir -, éstos son ya considerados como la primera opción de tratamiento de la hepatitis B pre-trasplante pues combinan una gran actividad antiviral con una escasa o nula resistencia, al menos a corto-medio plazo. Su utilización como profilaxis de la recurrencia post-trasplante está siendo en la actualidad objeto de estudio, sugiriéndose incluso que, dadas las características anteriormente descritas, podrían ser utilizados como profilaxis en monoterapia, opción que no ha sido todavía suficientemente validada.

La combinación de antivirales y GGHI anti-hepatitis B ha reducido la tasa de recurrencia post-trasplante a menos del 10% de los casos y ha hecho

posible que la hepatitis crónica B sea una indicación aceptada para trasplante hepático (7)

La supervivencia global del trasplante hepático por cualquier indicación supera en la actualidad el 80% a los 5 años (8). Como consecuencia de este hecho, tal y como se mencionaba al inicio, el trasplante se ha convertido en el tratamiento de elección de un número cada vez mayor de pacientes con patología hepática.

Un problema grave derivado de esta circunstancia es la escasez de órganos disponibles en comparación con el elevado número de pacientes que precisan de un trasplante, hecho que aumenta el tiempo de permanencia en lista de espera y, con ello, la mortalidad en la misma.

Para solucionar esta situación e incrementar el número de donantes se está intentando ampliar los criterios de donación con la utilización de injertos subóptimos. Entre ellos estarían incluidos los donantes de edad avanzada, con esteatosis, con serología positiva para VHC y donantes con anticuerpos contra el antígeno del core del VHB (anti-HBc), entre otros (9).

En ausencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg), la detección de anti-HBc - de forma aislada o acompañada de anticuerpos frente al antígeno de superficie (anti-HBs) - se ha considerado un indicador de infección por el VHB resuelta. Este marcador parece ser superior al anti-HBs como marcador de infección pasada dado que aproximadamente el 15% de los pacientes que han sufrido una infección por este virus, no desarrolla anti-HBs.

De acuerdo con esto, la capacidad de transmitir la infección por el VHB de sangre de individuos con positividad únicamente para el anti-HBc se ha considerado siempre muy baja, no habiendo sido demostrada la presencia de un riesgo claro de aparición de hepatitis por VHB en pacientes trasfundidos con sangre de sujetos con estas características. Adicionalmente, se ha visto que no se detecta ADN de VHB por PCR en suero o linfocitos de donantes de sangre sanos anti-HBc positivo.

Por todo esto y, extrapolando lo que ocurría con las donaciones de sangre, inicialmente se utilizaron sin demasiado recelo, hígados de donantes

con antígeno de superficie negativo pero anti-HBc positivo para trasplante hepático, siendo posteriormente evidente que la situación no era equiparable (10).

En la actualidad, múltiples estudios han demostrado de forma inequívoca una incidencia aumentada de infección por el VHB tras el trasplante en receptores de injertos procedentes de donantes con antígeno de superficie del VHB negativo pero anti-HBc positivo, siendo el porcentaje de receptores que desarrollan infección VHB *de novo* cuando reciben un injerto con estas características entre un 17% y el 94% (11). Este hecho, junto con el temor al impacto negativo que la hepatitis B *de novo* podría tener en la supervivencia post-TH, hizo que muchos grupos rechazaran este grupo de donantes para el trasplante hepático.

Esta política suponía en la práctica la desestimación de órganos por otro lado perfectamente funcionantes, que representaban un porcentaje nada desdeñable de los donantes disponibles. La prevalencia de sujetos HBsAg negativo y anti-HBc positivo en la población general está en relación con la prevalencia de infección por el VHB en el área geográfica en cuestión. En España, la tasa de portadores de HBsAg oscila entre el 1,2% y el 1,7%, siendo el anti-HBc positivo en el 10% de los adultos entre 26 y 65 años según un estudio realizado en nuestro país (12). La prevalencia de donantes HBsAg-negativo anti-HBc positivo en los donantes de órganos es equivalente a la de la población general y, por tanto, dependiente de la prevalencia de infección por VHB en el medio. El porcentaje de donantes anti-HBc positivo en los donantes de injertos hepáticos en España, de forma aislada o asociado a anti-HBs positivo, oscila entre el 12% y el 14% (11). Este porcentaje es superior al observado en áreas de prevalencia baja de infección por VHB como los EEUU e inferior al constatado en los países asiáticos, donde la prevalencia es muy elevada. Por otra parte, la proporción de donantes anti-HBc positivos aumenta con la edad del donante, hecho que adquiere especial relevancia dada la utilización cada vez más frecuente de donantes de edad avanzada en la actualidad.

Con estos datos, el número de órganos que se consideraban no válidos por esta circunstancia alcanzaba un porcentaje en nuestro medio que no era admisible teniendo en cuenta la escasez de injertos de los que se dispone actualmente.

Afortunadamente esta práctica se ha abandonado y estos hígados ya no se rechazan, siendo, además, utilizados de forma cada vez más frecuente con un riesgo escaso de infección por VHB en los receptores si se adoptan unas estrategias de utilización de estos órganos adecuada.

En este sentido, se ha demostrado que el factor más determinante para la aparición de hepatitis B *de novo* al recibir un hígado de un donante anti-HBc positivo es el perfil serológico frente al VHB del receptor en el momento del trasplante (11)

En ausencia de profilaxis, los individuos sin evidencia serológica de exposición al VHB - HBcAc negativo y anti-HBs negativo - constituyen el grupo con riesgo más elevado (47,8%). Los sujetos con anti-HBc positivo o anti-HBs positivo de forma aislada compondrían el grupo con riesgo intermedio (13,1-9,7% respectivamente), siendo el grupo con menor riesgo aquel con anti-HBc y anti-HBs ambos positivos (1,4%) (13). Por tanto, contrariamente a lo que se podría esperar, la presencia aislada de anti-HBs positivo en el receptor disminuye pero no elimina de forma completa el riesgo de hepatitis B de novo. El título de anti-HBs necesario para eliminar este riesgo no está claro. Se ha sugerido que podría estar en torno a 200 UI/mL aunque esto no ha sido convenientemente validado. Además del título de anti-HBs en el momento del trasplante es importante su evolución, pues la pérdida de los anti-HBs no es un hecho inusual tras el mismo (14)

Parece claro con estos antecedentes, la necesidad de profilaxis farmacológica en todos los receptores naïve para el VHB que reciban un injerto hepático procedente de un donante anti-HBc positivo. Sin embargo, esta necesidad no parece ser tan perentoria en otros grupos de pacientes, siendo la actitud a seguir en éstos todavía un tema controvertido.

Por todo lo anteriormente expuesto, la mejor estrategia para prevenir la infección por VHB adquirida tras recibir un hígado anti-HBc positivo, es, en primer lugar, conocer el anti-HBc del donante para, posteriormente, dirigir dichos injertos a los receptores más apropiados. Esta asignación ideal no siempre es posible, particularmente en casos urgentes y en áreas con una alta prevalencia de infección por VHB y en una época como la actual, en que la asignación de los órganos disponibles a los receptores por el sistema MELD no tiene en consideración las características del donante.

Los receptores idóneos para este subgrupo de órganos serían en principio aquellos que van a ser trasplantados por una cirrosis secundaria a infección crónica por VHB, dado que ya van a recibir algún tipo de profilaxis frente a la infección por este virus, y aquellos receptores con anti-HBs positivo en el momento del trasplante, siendo necesario, como se ha mencionado, un estrecho seguimiento de los títulos de anti-HBs por el riesgo que existe a su pérdida. El siguiente grupo lo constituirían aquellos receptores con anti-HBc positivo, bien de forma aislada o con anti-HBs positivo, siendo el riesgo de infección menor en este último supuesto. Finalmente, los hígados de donantes anti-HBc positivo pueden dirigirse a receptores HBsAc negativo y anti-HBc negativo con una situación clínica grave o con carcinoma hepatocelular.

Tras la exposición teórica de la asignación ideal de estos injertos, es ineludible hablar del impacto que tiene en la supervivencia de los receptores recibir un injerto de un donante anti-HBc positivo. Según un estudio realizado por *Dickson et al* (15) la supervivencia de estos pacientes fue significativamente más baja que la de aquellos que recibieron un órgano anti-HBc negativo, significación que se mantuvo tras ajustar por la edad del receptor, sexo, urgencia del trasplante, diagnóstico y centro de trasplante. Sin embargo, otros factores que pudieron tener influencia - edad del donante, tiempo de isquemia - no fueron tenidos en cuenta. Contrariamente a este estudio, *Yu et al* (16), demostraron que no había diferencias en la supervivencia en los pacientes que recibieron donantes anti-HBc positivos cuando se comparaba con la supervivencia de aquellos que habían recibido injertos anti-HBc negativos si se ajustaban los grupos según los predictores de supervivencia post-trasplante. Estos datos fueron congruentes con los

expuestos por *Prieto et al* (11). En este estudio, 15 de los 30 pacientes que recibieron un injerto de donante anti-HBc positivo desarrollaron hepatitis B recurrente comparado con 3 de los 181 receptores que recibieron un injerto anti-HBc negativo. Sin embargo, a pesar de este hecho, no se observaron diferencias en la supervivencia a los 4 años entre en ambos grupos.

Aunque han sido varios los estudios publicados que evalúan la supervivencia de los receptores trasplantados por cualquier etiología que reciben estos injertos, son escasos los datos disponibles respecto al subgrupo de pacientes trasplantados por enfermedad relacionada con el VHB y el impacto que en éstos tiene recibir un donante anti-HBc positivo, tanto en el riesgo de recidiva de la hepatitis B como en la supervivencia del paciente y/o del injerto.

En este sentido existe un estudio retrospectivo publicado en el año 2002 que evalúa 1717 trasplantes hepáticos realizados entre el año 1990 y 1999 entre los cuales 112 fueron por cirrosis VHB (17). De éstos, 14 donantes tenían serología positiva para el VHB de los cuales 9 eran anti-HBc positivo y 5 anti-HBc positivo y anti-HBs positivo. Joya-Vázquez et al concluyen que el hecho de recibir un donante anti-HBc positivo no afecta a la supervivencia del injerto ni a la del paciente, aunque los receptores que recibieron estos órganos tuvieron una probabilidad 2,5 veces mayor de desarrollar una hepatitis B recurrente que los individuos que recibieron donantes anti-HBc negativo.

Nuestro trabajo pretende evaluar, de forma similar, el impacto de la utilización de hígados de donantes anti-HBc positivo en pacientes trasplantados por enfermedad relacionada con el VHB, siendo el objetivo principal valorar la proporción de hepatitis B recurrente en receptores de TH por hepatitis B que recibieron un injerto de un donante anti-HBc positivo en comparación con los que recibieron un injerto de un donante anti-HBc negativo. Los objetivos secundarios fueron: 1) valorar la supervivencia del paciente en los receptores de TH por hepatitis B que recibieron un injerto procedente de un donante anti-HBc positivo frente a los trasplantados por la misma indicación que recibieron un injerto procedente de un donante anti-HBc negativo, 2) analizar los factores asociados con el desarrollo de hepatitis B recurrente en pacientes

trasplantados por hepatitis B y 3) analizar los factores asociados con la supervivencia en pacientes trasplantados por hepatitis B.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el período comprendido entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2010, se realizaron 1618 trasplantes hepáticos en pacientes adultos (edad superior a 16 años) en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. La población de estudio estuvo constituida por aquellos pacientes que, durante este período, fueron trasplantados por enfermedad hepática relacionada con infección por el VHB, definida por la positividad del HbsAg en el momento del trasplante hepático. De este grupo de pacientes fueron excluidos del estudio aquellos receptores de cuyos donantes no fue posible obtener los datos sobre su estado serológico del VHB.

El análisis de los datos se realizó de forma retrospectiva a partir de la revisión de las historias clínicas. El período de seguimiento fue hasta la fecha de último seguimiento en Consultas Externas de Hepatología o, en su defecto, hasta la fecha de fallecimiento. También se obtuvo información correspondiente a los respectivos donantes, teniendo en cuenta los datos obtenidos del primer injerto en caso de hubiera sido necesaria la realización de un retrasplante.

Las variables estudiadas se clasificaron del siguiente modo:

- a) **Datos del receptor:** edad, sexo, fecha de trasplante, indicación de trasplante, presencia de otro factor etiológico de hepatopatía además de la infección por VHB, co-infección por VHD o VIH, presencia o no de tumor hepático, puntuación MELD y MELD-Na en el día del trasplante, serología basal de VHB, ADN-VHB sérico pre-tratamiento, tratamiento antiviral recibido, resistencia a lamivudina, ADN-VHB sérico y bioquímica, hemograma y hemostasia correspondiente al día del trasplante
- b) **Datos del donante:** edad, sexo, causa de éxitus, serología VHB (anti-HBc y anti-HBs), ADN-VHB en suero e hígado (en donantes anti-HBc positivos) y esteatosis

- c) **Datos del receptor en el período posterior al trasplante:** tratamiento inmunosupresor incluyendo utilización de corticoesteroides y fecha de reintroducción si ésta se produjo, aparición de rechazo agudo, tiempo de aparición desde el trasplante y tratamiento, rechazo crónico, profilaxis contra la hepatitis B -inicial y final si se realizó algún cambio-, recidiva de la hepatitis B y tratamiento de ésta, fecha de último seguimiento o de éxitus del paciente, causa de éste último si se produjo y recidiva de hepatocarcinoma.

El estudio de la hepatitis B post-trasplante se basó en aquellos pacientes en los se disponía de al menos una determinación de marcadores del VHB después del TH.

La presencia de recidiva de hepatitis B fue definida como la detección post-TH de antígeno de superficie HBsAg en suero en dos determinaciones consecutivas.

El ADN-VHB fue calculado de manera cualitativa -mediante PCR- o cuantitativa -expresada en nuestro estudio en UI/mL-. Para los pacientes trasplantados anteriormente a septiembre de 2003 -cuya carga viral se cuantificó en picogramos/mL- se realizó la conversión a UI/mL según la siguiente fórmula: $0,35\text{pg/mL} = 20000\text{UI/mL}$.

El límite de detección inferior actual en nuestro centro es de 357 UI/mL. Previamente a la utilización de estas unidades, el límite inferior de detección varió según la fecha de trasplante entre 10 pg/mL y 0,5pg/mL.

El diagnóstico de rechazo agudo se realizó mediante estudio histológico, siendo considerada la variable tratamiento como afirmativa en los casos en los que fue necesaria la administración de corticoides intravenosos, siendo la pauta utilizada 1g de Metilprednisolona al día i.v durante tres días consecutivos.

A todos los pacientes sometidos a trasplante hepático se les realizó una analítica en las horas previas al mismo, siendo estos resultados utilizados para el cálculo del MELD y MELD-Na. En los receptores en los que no se disponía

del INR, éste fue calculado de manera indirecta a partir del Índice de Quick según unas tablas de conversión de la Unitat d'Hemostasia y Trombosi del Hospital Sant Pau de Barcelona.

Para el análisis de tumor hepático, se recogieron los datos correspondientes al estudio histológico del hígado explantado. Se consideró como hepatocarcinoma (CHC) incidental, aquel que no era conocido previamente al trasplante, siendo diagnosticado *a posteriori* tras el estudio de la pieza quirúrgica.

La presencia de esteatosis en el donante se objetivó mediante biopsia pre/post-reperfusión del hígado trasplantado.

Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS 19, llevando a cabo una revisión cuidadosa de los factores que, potencialmente, pudieran afectar la evolución de los pacientes trasplantados por enfermedad hepática relacionada con el VHB. Las variables cualitativas se han expresado como frecuencias, y las variables cuantitativas como mediana y rango. Las variables categóricas y continuas se compararon mediante el test de chi-cuadrado de Pearson y el test U de Mann-Whitney, respectivamente. Las curvas de Kaplan Meier fueron utilizadas para el análisis de la probabilidad de desarrollo de hepatitis B post-TH y para el análisis de la supervivencia, ambas tanto en el conjunto global de pacientes como según el estado anti-HBc del donante, realizándose la comparación con el Log-rank. Para el estudio de los factores asociados con el desarrollo de hepatitis B post-trasplante y la supervivencia se realizó el análisis univariante mediante el método de Kaplan Meier para las variables categóricas y la regresión de Cox para las variables continuas. En el análisis multivariante se incluyeron las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis univariante y aquellas próximas a la significación estadística sin valores perdidos, realizándose mediante la regresión de Cox. Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Descripción de la población a estudio

De los 1618 trasplantes hepáticos realizados en adultos en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2010, 153 (9,46%) fueron por enfermedad hepática relacionada con infección por el VHB. De estos 153 pacientes, 3 fueron excluidos del análisis por no disponer de información de la serología VHB del donante, siendo la población final de estudio de 150 pacientes. Los datos demográficos de los pacientes se resumen en la tabla 1.

La gran mayoría (86%) de los receptores fueron hombres, con una mediana de edad al trasplante de 50 años (rango: 17-66 años). La indicación más frecuente de trasplante fue cirrosis (89,3%) - con o sin presencia de hepatocarcinoma (CHC) -, constituyendo la insuficiencia hepática aguda indicación en el 10% de los casos. En un caso se realizó trasplante por CHC sobre hepatopatía crónica sin cirrosis. 27 de los 146 pacientes (18%) en los que se disponía de serología VHD presentaban coinfección por este virus y 5 de los 150 (3,3%) pacientes estudiados tenían serología positiva para el VIH. El 36% de los receptores presentaban otro factor etiológico de hepatopatía asociado al VHB, siendo la ingesta enólica seguida de la coinfección por el VHC los factores más frecuentemente implicados. De todos los pacientes trasplantados, 51 (34%) presentaban un tumor, conocido o no previamente al trasplante, siendo la histología en todos los casos menos en uno -que resultó ser un colangiocarcinoma- de CHC. En uno de los casos de CHC no disponemos de la anatomía patológica del explante; de los 49 CHC restantes, los criterios de Milan fueron cumplido en 37 casos, y los de San Francisco y Up-To-Seven ambos en 39 de los 49 CHC. En 8 casos de los 50 HCC (16%) el tumor no era conocido previamente al trasplante.

Teniendo en cuenta a continuación los datos relacionados con el VHB, 19 pacientes (12,7%) eran HBeAg+ y 130 (86,7%), antiHBe+. De los 126 pacientes en los que disponíamos de datos sobre la carga viral (CV) VHB en el

período de la evaluación pre-trasplante , 71 (56,3%) presentaron una CV positiva. Ochenta y ocho (58,7%) de los 150 pacientes estudiados recibieron tratamiento antiviral pre-trasplante, siendo en la mayoría de los casos (58 pacientes) lamivudina el fármaco de elección. En 10 de los pacientes tratados con Lamivudina se confirmó una resistencia a este antiviral. En cuanto a la carga viral VHB en el día del trasplante, ésta estuvo disponible en 127 de los 150 pacientes estudiados, siendo detectable en 32 de ellos (25,2%).

Características de los donantes

Respecto a las características basales de los donantes (tabla 2), hubo una mayor proporción de hombres (60,7%), con una mediana de edad de 50 años (rango: 10-82 años) La causa de muerte más frecuente (64%) fue el accidente cerebrovascular (ACV) seguido del traumatismo craneoencefálico (TCE) (29,3%). De los 150 receptores, 29 recibieron un donante anti-HBc positivo (19,3%). De éstos, 19 eran anti-HBs+ y 10 anti-HBs-. Sólo se dispuso de datos de ADN-VHB en el hígado donante en 11 donantes anti-HBc+, siendo positivo en cuatro (36,3%). El ADN-VHB sérico estuvo disponible en 8 de los donantes anti-HBc+, siendo indetectable en todos ellos. En 33 injertos hepáticos de los 135 (24,4%) en los que se realizó biopsia pre/post-reperfusión, se evidenció esteatosis en mayor o menor grado.

Datos post-trasplante

De los 150 pacientes objeto de estudio, 147 (98%) recibieron tratamiento inmunosupresor de inducción con inhibidores anticalcineurínicos (ICN), siendo el fármaco más utilizado la ciclosporina; 146 (97,3%) pacientes llevaron tratamiento de inducción con esteroides, siendo necesario su reinicio en 19 de los 144 pacientes sobre los que disponíamos de datos a este respecto; la mediana de tiempo hasta su reinicio fue de 23,68 meses. El resto de regímenes inmunosupresores se resume en la tabla 3.

Se produjo rechazo agudo en 15 pacientes (10%), 7 de ellos durante el primer mes. De los 15 casos de rechazo agudo, 8 (53,3%) recibieron tratamiento con corticoesteroides (1g de metilprednisolona i.v. al día durante 3 días consecutivos). En 4 injertos de los 150 pacientes estudiados (2,7%), se evidenció rechazo crónico.

En cuanto a la profilaxis recibida por los pacientes para la prevención de la recurrencia de hepatitis B (tabla 4), disponemos de datos de 148 de los 150 pacientes estudiados. El 79,7% recibió profilaxis inicial combinada (GGHI + antiviral), manteniéndose una profilaxis combinada al final del estudio en el 68,2% de los casos. De los 47 pacientes que llevaron monoterapia como profilaxis final, 24 recibieron Lamivudina. En 56 pacientes (37,8%) se produjo algún cambio en el tipo de profilaxis, con una mediana de tiempo al cambio de 2,77 años.

Descripción de la población a estudio según anti-HBc

En la tabla 5 se resumen las características de los receptores según recibieran o no un donante anti-HBc positivo. Los dos grupos fueron comparables, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos excepto en tres variables: la indicación de trasplante hepático -todos los pacientes que se trasplantaron por IHAG recibieron un donante anti-HBc negativo-, la presencia o no de etiología mixta -de los 29 pacientes que recibieron un donante anti-HBc, 16 (55,2%) tenían otro factor etiológico de hepatopatía además del VHB- y el diagnóstico de HCC no conocido previamente al TH.

En relación al tratamiento inmunosupresor de inducción (tabla 6) se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento con Azatioprina -ningún paciente que recibió un donante anti-HBc positivo recibió tratamiento con este fármaco- y en el número de pacientes en los que fue necesario el reinicio del tratamiento con esteroides -sólo en un caso de los receptores con injerto anti-HBc positivo.

En cuanto a la aparición de rechazo agudo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, apareciendo en 1 paciente con donante anti-HBc positivo (3,4%) y en 14 pacientes con donante anti-HBc negativo (11,6%). Tampoco hubo diferencias en el tiempo transcurrido desde el trasplante a la aparición del rechazo ni en la necesidad de tratamiento con bolos de metilprednisolona. Sí que hubo, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas ($p=0,023$) en la presencia de rechazo crónico, diagnosticándose en el 10,3% de los pacientes con anti-HBc positivo vs. el 0,8% de los pacientes con injertos anti-HBc negativo.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tipo de profilaxis inicial ni final recibida por ambos grupos (tablas 7 y 8). El 89,7% de los pacientes que recibieron un injerto anti-HBc positivo recibieron profilaxis inicial combinada, siendo este porcentaje del 77,3% en el caso de los individuos que recibieron un donante anti-HBc positivo, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,138$). En cuanto a la profilaxis final, ésta fue combinada en el 69% de los pacientes con donante anti-HBc positivo y en el 68,9% de los que recibieron un injerto anti-HBc negativo, sin encontrar diferencias entre ambos grupos ($p=0,995$). El cambio de profilaxis se produjo en 12 de los 29 pacientes con injerto anti-HBc positivo (41,4%) frente a los 44 de los 75 (37%) con donante anti-HBc negativo, no hallándose tampoco diferencias significativas ($p=0,661$)

En lo que se refiere a los donantes y la comparación de sus características basales según el anti-HBc, los resultados se resumen en la tabla 8. Los donantes anti-HBc positivo fueron significativamente mayores que los donantes anti-HBc negativos y fueron en mayor proporción, también de manera estadísticamente significativa, anti-HBs positivo (19 de los 29 (65,5%) donantes anti-HBc asociaban anti-HBs).

Hepatitis B post-trasplante

El análisis de la hepatitis B post-TH se basó en 144 de los 150 pacientes trasplantados por hepatitis B, siendo éstos los receptores que tenían al menos

una determinación de marcadores del VHB después del TH. Con una mediana de seguimiento de 5,5 años (rango 0,03-16 años), 11 (7,6%) de los 144 pacientes desarrollaron una hepatitis B post-TH, a una mediana de 1,8 años (rango 0,07-3,5 años) post-TH. La probabilidad acumulada de desarrollar hepatitis B al 1º, 5º, 10º y 15 año fue 3%, 10%, 10% y 10%, respectivamente (figura 1).

Hepatitis B post-trasplante según el estado anti-HBc del donante

La probabilidad acumulada de hepatitis B al 1º, 5º y 10 año fue 3,7%, 8,3% y 8,3%, respectivamente, en los receptores de un injerto de un donante anti-HBc positivo en comparación con 2,7%, 9,8% y 9,8%, respectivamente, en los receptores de un injerto anti-HBc negativo ($p=0,99$ log Rank test) (figura 2).

Factores asociados con el desarrollo de hepatitis B post-trasplante

En el análisis univariante, ninguno de las variables analizadas alcanzó significación estadística ($p<0,05$). Sin embargo, las siguientes variables estuvieron próximas a la significación estadística: receptor hombre ($p=0,14$), la presencia de CHC ($p=0,08$), HBeAg positivo ($p=0,067$), infección delta ($p=0,14$), la presencia de ADN-VHB sérico positivo pre-TH ($p=0,068$), la utilización de MMF en la IMS inicial ($p=0,13$), el rechazo agudo ($p=0,085$) y el cambio de profilaxis inicial ($p=0,12$).

En el análisis multivariante, los factores que se asociaron independientemente con el desarrollo de hepatitis B post-TH fueron el ADN-VHB sérico positivo pre-TH (figura 3) y el rechazo agudo (figura 4) (tabla 9).

La probabilidad acumulada de hepatitis B post-TH al 1º, 5º y 10º año fue 7,2%, 20,5% y 20,5%, respectivamente, en los pacientes con ADN-VHB sérico positivo pre-TH comparado con 1,1%, 6,9% y 6,9%, respectivamente, en los pacientes con ADN-VHB sérico negativo en el día del TH.

La probabilidad acumulada de hepatitis B post-TH al 1º, 5º y 10º año fue

7,1%, 21,4% y 21,4%, respectivamente, en los pacientes con rechazo agudo post-TH en comparación con 2,5%, 8,2% y 8,2%, respectivamente, en los pacientes sin rechazo agudo.

En el subgrupo de pacientes con CHC, 4 (44,4%) de los 9 pacientes con recidiva desarrollaron hepatitis B post-TH en comparación con 2 (5%) de los 40 pacientes sin recidiva ($p=0,001$). La probabilidad acumulada de hepatitis B al 1º y 3º año fue 11,1% y 46,7%, respectivamente en los pacientes con recidiva del CHC frente a 5,2% y 5,2%, respectivamente, en los pacientes sin recidiva del CHC (figura 5).

Supervivencia global de la población a estudio

Con una mediana de seguimiento de 64,4 meses (rango: 0,16-191 meses), han fallecido 36 (24%) de los 150 pacientes trasplantados por hepatitis B. 12 de los 36 fallecimientos ocurrieron en los primeros 3 meses después del TH y los 24 restantes después de ese período. 16 (44,4%) de los 36 fallecimientos estuvieron en relación con enfermedad hepática y sólo 1 en relación con hepatitis B recurrente.

La probabilidad de supervivencia de la población de estudio ($n=150$) al 1º, 5º, 10º y 15º años fue 88%, 81%, 70% y 65%, respectivamente (figura 6) .

Supervivencia de los receptores según estado anti-HBc del donante

Siete (24%) de los 29 receptores de injertos procedentes de donantes anti-HBc+ fallecieron frente a 29 (24%) de los 121 receptores que recibieron un injerto de un donante anti-HBc negativo. La probabilidad de supervivencia al 1º, 5º y 10º año de los receptores de un injerto de un donante anti-HBc positivo fue 87%, 82% y 58%, respectivamente frente a 87%, 82% y 74%, respectivamente, en los receptores de injertos de donantes anti-HBc negativos (log-rank test $p=0,73$) (figura 7).

Factores asociados con la supervivencia

Los factores asociados con la supervivencia ($p < 0,05$) en el análisis univariante fueron los siguientes: edad ($p = 0,007$), VHC ($p = 0,004$) y rechazo crónico ($p = 0,001$). Los siguientes factores estuvieron próximos a la significación estadística: creatinina pre-TH ($p = 0,09$), la presencia de ADN-VHB sérico positivo en el momento de la evaluación pre-TH ($p = 0,077$), la presencia de ADN-VHB sérico positivo en el día del TH ($p = 0,067$), la administración de tratamiento antiviral pre-TH ($p = 0,16$) y el rechazo agudo ($p = 0,14$).

En el análisis multivariante (regresión de Cox), sólo la edad, la etiología VHC y el rechazo crónico fueron factores independientes asociados con la supervivencia.

Supervivencia de los pacientes con CHC

De los 150 pacientes de la serie, 50 (33%) tenían un CHC asociado, de los cuales 37 estaban dentro de los criterios de Milán y 12 fuera de dichos criterios. En 1 paciente no se dispuso de la anatomía patológica del explante. En los pacientes trasplantados por hepatitis B, la presencia de CHC no se asoció con una supervivencia del paciente diferente de los pacientes sin CHC: 88% al 1º año, 75% al 5º año y 62% al 10º año, respectivamente, en los pacientes con CHC frente a 88% al 1º año, 84% al 5º año y 74% al 10º año, respectivamente, en los pacientes sin CHC ($p = 0,31$ log Rank test) (figura 8). Sin embargo, en este subgrupo de pacientes, la existencia de recidiva del CHC se asoció con una supervivencia reducida. De los 9 pacientes con recidiva del CHC, 8 (89%) fallecieron en comparación con 6 (14,6%) de los 41 pacientes sin recidiva del CHC ($p < 0,0001$). La supervivencia del paciente a los 5 años del TH fue 87% en los sujetos sin recidiva del CHC frente a 33% en los pacientes con recidiva del CHC (Figura 9). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia post-TH de los pacientes dentro de los criterios de Milán en comparación con los pacientes fuera de los criterios de Milán.

Supervivencia según desarrollo Hepatitis B post-trasplante

Cuatro (36,3%) de los 11 pacientes con hepatitis B post-TH fallecieron en comparación con 26 (19,5%) de los 133 pacientes sin hepatitis B post-TH ($p=0,19$). La probabilidad acumulada de supervivencia al 1^o, 5^o y 10^o año fue 91%, 73% y 58%, respectivamente, en los pacientes con hepatitis B post-TH en comparación con 92%, 86% y 75%, respectivamente, en los pacientes sin hepatitis B post-TH ($p=0,3$ log Rank test). (Figura 10).

DISCUSIÓN

A pesar del importante avance que se ha producido en los últimos años en el tratamiento de las enfermedades hepáticas, muchos pacientes terminan precisando un trasplante hepático cuando las opciones de tratamiento médico se agotan.

La principal barrera que existe en la actualidad en relación a esta opción terapéutica es la escasez de donantes respecto al elevado número de pacientes en lista de espera, hecho que provoca una alta tasa de mortalidad en la misma.

Esta discordancia, que se hace progresivamente más creciente, ha llevado al desarrollo de estrategias para aumentar el número de donantes, siendo una de ellas la utilización de órganos de individuos con HBsAg negativo pero anti-HBc positivo. Estos injertos representan una fuente importante de donantes válidos, especialmente en países con una prevalencia media-alta de infección por el VHB.

La utilización de los donantes anti-HBc positivo fue inicialmente cuestionada por el descubrimiento de que éstos presentaban frecuentemente una infección oculta por el VHB, es decir, ADN-VHB en hígado y/o suero de manera persistente sin evidencia serológica de infección activa por el VHB (HBsAg negativo con o sin anti-HBs). De hecho, varios estudios en pacientes con HBsAg negativo han demostrado la presencia en el hígado de ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc) el cual es un marcador de replicación viral activa (18).

La limitación principal de la utilización de dichos injertos es, por tanto, el riesgo de desarrollo de hepatitis B de novo en el receptor debido al estado de inmunosupresión provocada tras el trasplante. Por este motivo, estos donantes deberían ser ofrecidos en primer lugar a pacientes con enfermedad hepática asociada con el VHB ya que éstos requieren, en cualquier caso, tratamiento profiláctico contra la reinfección por el VHB de por vida.

En el presente trabajo se estudia una cohorte de 150 pacientes trasplantados por enfermedad relacionada con el VHB y se analiza el impacto que en éstos tiene la utilización de donantes anti-HBc positivo en cuanto a la supervivencia -tanto del injerto como del paciente- y al riesgo de recurrencia de hepatitis B.

De los 150 pacientes trasplantados por hepatitis B que constituyen nuestra población de estudio, fallecieron 36 individuos, 7 de los cuales habían recibido un órgano con serología anti-HBc positivo y 29 un injerto anti-HBc negativo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Estos resultados son tranquilizadores en tanto en cuanto demuestran que, como se esperaba, el estado serológico del donante no afecta a la supervivencia ni del paciente ni del injerto y son congruentes con los ya publicados en el estudio retrospectivo de *Joya-Vázquez et al*, con una supervivencia a los 60 meses de 67% vs 68%, si bien en nuestra serie la supervivencia fue superior en ambos grupos (17)

El desarrollo de hepatitis B post-trasplante no tuvo un impacto negativo en la supervivencia. Los únicos factores que se asociaron a una disminución de la supervivencia en nuestros pacientes fueron la edad, la coinfección de VHC y el rechazo crónico, todos ellos elementos de mal pronóstico ya conocidos. Sin embargo, la mayoría de los estudios que analizan la supervivencia en pacientes con trasplante por el VHB excluyeron aquellos que presentaban una coinfección por el VHC. En este sentido, nuestro estudio demuestra que este factor se asoció a una disminución de la supervivencia, en concreto el 50% de los pacientes con infección por VHC fallecieron durante el período de seguimiento frente al 22,1% de los pacientes sin VHC.

El análisis de hepatitis B post-trasplante se realizó en 144 pacientes de los 150 trasplantados por enfermedad relacionada con el VHB, 39 con injertos de donante anti-HBc positivo y 105 con injertos anti-HBc negativo. Con una mediana de seguimiento de 5,5 años, de estos 144 pacientes, 11 (7,6%) presentaron una recurrencia de la infección, siendo 2 de ellos pacientes que recibieron un órgano anti-HBc positivo y 9 anti-HBc negativo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Estos resultados contrastan con los publicados por el estudio de Joya-Vázquez et al (17) en el que se observó que los 14 pacientes con donantes anti-HBc positivo desarrollaron recurrencia de la infección por el VHB más frecuentemente (69,2% vs 35,7%, $p = 0,034$) y de forma más temprana tras el TH (2,9 vs 6,4 años, $p < 0,005$) que los que recibieron un órgano anti-HBc negativo.

Las conclusiones dispares entre ambos trabajos son difícilmente explicables, aunque nuestra cohorte fue algo mayor y con un número más elevado de donantes anti-HBc positivo. La principal diferencia consista, tal vez, en la utilización de profilaxis muy efectiva en nuestro estudio. Serán necesarios nuevos estudios que analicen concretamente este aspecto para llegar a resultados más concluyentes.

Es importante remarcar que en nuestra serie los casos de recurrencia de VHB ocurrieron en un período de 1.8 años tras el trasplante, al contrario de la distribución más frecuentemente observada, en la que las mayores tasas de recurrencia aparecen durante el primer año.

La probabilidad acumulada de desarrollo de hepatitis B post-trasplante a los 5 años fue, en nuestro estudio del 10%, más baja que en otros trabajos (19) y similar a la aportada recientemente por *Degertekin et al* (20), pero más alta que la tasa del 4% que publicaban *Gane et al* (21).

Antes de la aparición de la profilaxis antiviral, el pronóstico de los pacientes sometidos a trasplante hepático por enfermedad hepática relacionada con el VHB era muy pobre debido a la alta tasa de reinfección (80 - 100%) del virus tras el mismo. Con la utilización de GGHI i.v + Lamivudina este porcentaje disminuye a menos del 10% hasta el tercer año post-trasplante. Sin embargo, la GGHI es incómoda de administrar y muy cara, teniendo su uso un enorme impacto económico en los costes sanitarios.

Muchos autores han intentado reemplazar la GGHI a largo plazo con una inmunización activa, tras su utilización durante un tiempo variable, siendo los resultados obtenidos muy discordantes. Otros grupos han intentado disminuir el coste de la GGHI administrándola por vía intramuscular. Finalmente, otra

estrategia ha sido suspender la GGHI tras el período inicial post-trasplante y continuar con un antiviral en monoterapia en pacientes con un riesgo bajo de recidiva de la hepatitis B, con una tasa de recurrencia que varía entre el 0 y el 16% (22-24)

El 79,9% de los pacientes de nuestro estudio recibieron profilaxis inicial combinada (GGHI + antiviral). La pauta más frecuentemente utilizada fue GGHI i.m + Lamivudina, existiendo también, en concordancia con otros centros, una inclinación al cambio de GGHI i.v. a i.m, siendo 25 pacientes los que llevaban GGHI i.v como profilaxis final -combinada con antiviral o en monoterapia-, respecto a los 47 que la llevaban inicialmente. La profilaxis se mantuvo combinada en el 68,9% de los casos, revelando, así mismo, una tendencia creciente a dejar en monoterapia a aquellos pacientes con bajo riesgo de recidiva. En el análisis univariante realizado, no se evidenció ninguna diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de recidiva de hepatitis B según el tipo de profilaxis recibida. Estos resultados son congruentes con otros estudios publicados (20) cuyo análisis univariante no mostraba, así mismo, diferencias en el riesgo de recurrencia de hepatitis B según el régimen de profilaxis recibido. En otro estudio ya mencionado (17), sin embargo, sí que se demostró en el análisis multivariante que la utilización de profilaxis combinada GGHI + Lamivudina se asociaba de manera independiente a la recurrencia del VHB (RR: 0,249, $p = 0,021$).

Sí que parece claro, no obstante, la importancia de la adherencia a Lamivudina cuando se suspende el tratamiento con GGHI como demostró *Buti et al* (25). En este estudio no se encontraron diferencias en el riesgo de recurrencia de Hepatitis B según el tipo de profilaxis recibida, aunque 3 de los 4 pacientes que presentaron una recidiva de la hepatitis B no fueron adecuadamente adherentes al tratamiento con el fármaco antiviral.

En nuestro trabajo tampoco se objetivaron diferencias en la tasa de supervivencia -tanto del injerto como del paciente- según la profilaxis recibida. Estos datos son coincidentes con los de *Beckebaum et al* (26) en su estudio sobre factores predictivos en el pronóstico de pacientes trasplantados por hepatitis B.

Ninguna de las otras variables estudiadas tuvieron impacto en el riesgo de recurrencia de la hepatitis B en el análisis univariante. En el análisis multivariante, sin embargo, tanto el ADN-VHB sérico pre-TH como el rechazo agudo fueron factores que se asociaron de manera independiente al desarrollo de la infección post-trasplante. El estudio de Degertekin et al demostró que, además del ADN-VHB sérico pre-TH, la positividad para el HBeAg se asociaba de manera independiente al riesgo de recurrencia por el VHB. La presencia de rechazo no fue analizada como tal en dicho trabajo, aunque sí se valoró el tratamiento de corticoides como factor de riesgo de desarrollo de hepatitis B post-TH, aunque no se encontraron diferencias significativas en cuanto a su utilización.

La presencia de hepatocarcinoma no se asoció a una disminución de la supervivencia como ya se ha demostrado en estudios anteriores (26). Sin embargo, en este subgrupo de pacientes, la recidiva de CHC sí que se asoció a una disminución de la misma, aunque no existieron diferencias entre los pacientes que se trasplantaron dentro de los criterios de Milán en comparación con los pacientes fuera de dichos criterios.

La recurrencia de CHC estuvo también claramente implicada en el riesgo de desarrollo de hepatitis B post-trasplante, confirmando la estrecha relación que existe entre ambos eventos y que ya ha sido estudiada por otros autores (27).

En cuanto al tratamiento antiviral recibido previamente al trasplante, Lamivudina fue el fármaco de elección en el 65,9% de los casos, aunque esto fue variando según la fecha de trasplante, siendo en los pacientes trasplantados en los últimos años Entecavir y Tenofovir los fármacos más empleados. Hay que tener en cuenta que, dado el largo período de seguimiento de nuestros pacientes, el tratamiento para la infección por el VHB ha variado desde la posibilidad de disponer de sólo un fármaco con una alta tasa de resistencias -Lamivudina- a la aparición de dos nuevos fármacos con una gran potencia antiviral y con una escasa o nula tasa de resistencia -Entecavir y Tenofovir al menos a corto-medio plazo. Todavía no se ha evaluado de manera adecuada si la utilización de estos antivirales que presentan una alta barrera de

resistencia, utilizados en monoterapia o en combinación, serán capaces de eliminar totalmente la necesidad de utilización de GGHI.

En resumen, en este estudio que evalúa 150 pacientes trasplantados por enfermedad relacionada con infección por el VHB, no se encontraron diferencias en la supervivencia ni en el riesgo de desarrollo de Hepatitis B post-trasplante según el estado anti-HBc del donante. Estos resultados permiten continuar con la política actual de utilización de este tipo de injertos en pacientes que se trasplantan por hepatitis B, hecho que aumenta notablemente el número de órganos disponibles dada la prevalencia media-alta de infección por el VHB en nuestra área. Queda por determinar, sin embargo, la estrategia ideal de profilaxis post-trasplante en estos pacientes, que puede variar de manera sustancial con la aparición de los nuevos análogos de nucleót(s)idos.

CONCLUSIONES

En pacientes trasplantados por enfermedad hepática secundaria a infección por el VHB la utilización de donantes anti-HBc positivo no tiene un impacto negativo sobre la probabilidad de desarrollo de hepatitis B post-TH ni sobre la supervivencia del paciente post-TH.

Los únicos factores que se asociaron en el análisis multivariante de manera independiente con el desarrollo de hepatitis B post-trasplante fueron la positividad del ADN-VHB sérico en el momento del TH y el rechazo agudo. Asimismo, los pacientes con recidiva de CHC tuvieron más probabilidad de desarrollo de hepatitis B post-trasplante que aquellos pacientes con CHC sin recidiva.

Los únicos factores asociados en el análisis multivariante con la supervivencia del paciente fueron la edad de receptor, la coinfección con el VHC y el rechazo crónico.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Datos demográficos Receptores

	Número (%)
Edad, mediana (rango)	50,00 años (17-66)
Sexo, hombres	129 (86%)
Indicación TH	
Cirrosis	134 (89,3)
IHAG	15 (10)
Hepatitis crónica sin cirrosis	1 (0,7)
VHD	27 (18,5)
VIH	5 (3,3)
Etiología mixta	54 (36)
Alcohol	42 (28)
VHC	7 (4,7)
Alcohol + VHC	3 (2,0)
NASH	1 (0,7)
Otros	1 (0,7)
Tumor	51 (34)
Hepatocarcinoma (% de tumores)	50 (98)
- Incidental (% de CHC)	8 (16)
- Conocido	42 (84)
+ Milan	37 (75,5)
+ San Francisco	39 (79,6)
+ Up To Seven	39 (79,6)
Colangiocarcinoma	1 (1,9)
HBeAg	19 (12,7)
HBeAc	130 (86,7)
ADN VHB basal	
Positivo	71 (56,3)
Negativo	55 (43,7)
Tratamiento antiviral pre-trasplante	88 (58,79)
Lamivudina (% de tratamientos)	58 (65,9)
Lamivudina + Adefovir	8 (9,1)
Entecavir	11 (12,5)
Tenofovir	2 (2,3)
Lamivudina + Tenofovir	7 (7,9)
Entecavir + Truvada	1 (1,1)
Resistencia a Lamivudina	10 (13,7)
ADN día TH	
Positivo	32 (25,2)
Negativo	95 (74,8)

TH: trasplante hepático; IHAG: insuficiencia hepática aguda; VHD: virus de la hepatitis delta; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C; NASH: esteatohepatitis no alcohólica;; CHC: hepatocarcinoma.

Tabla 2. Datos demográficos Donantes

	Número (%)
Edad éxitus, mediana (rango)	50,00 (10 – 82)
Sexo, hombres	91 (60,7)
Causa éxitus	
ACV	96 (64)
TCE	44 (29,3)
Anoxia post-PCR	6 (4,0)
Tumor	2 (1,3)
Otros	2 (1,3)
Anti-HBc positivo	29 (19,3)
ADN + en hígado (% de anti-HBc +)	4 (36,3)
ADN + en suero	0 (0)
Anti-HBs positivo	39 (26)
Esteatosis	33 (24,4)

ACV: accidente cerebrovascular; TCE: traumatismo craneoencefálico.

Tabla 3. Inmunosupresión de inducción

	Número (%)
ICN	147 (98)
Ciclosporina	122 (81,3)
Tacrolimus	25 (16,7)
Corticoesteroides	146 (97,3)
Reinicio	19 (13,2)
Azatioprina	25 (17,0)
Micofenolato Mofetilo	29 (19,7)
m-TOR	1 (0,7)
Polimonoclonales	7 (4,8)

ICN: inhibidores de la calcineurina.

Tabla 4. Profilaxis Hepatitis B

	Inicial, número (%)	Final, número (%)
GGHI i.m	1 (0,7)	1 (0,7)
GGHI i.v	26 (17,6)	11 (7,4)
GGHI i.m + Lamivudina	64 (43,2)	59 (39,9)
GGHI i.v + Lamivudina	17 (11,5)	11 (7,4)
GGHI i.m + Lamivudina + Adefovir	7 (4,7)	7 (4,7)
GGHI i.v + Lamivudina + Adefovir	2 (1,4)	1 (0,7)
GGHI 1er mes + Lamivudina	2 (1,4)	0 (0)
GGHI i.m + Entecavir	9 (6,1)	11 (7,4)
GGHI i.m + Tenofovir	2 (1,4)	2 (1,4)
GGHI i.m + Adefovir	0 (0)	1 (0,7)
GGHI i.v + Adefovir	1 (0,7)	1 (0,7)
GGHI i.m + Lamivudina + Tenofovir	10 (6,8)	4 (2,7)
GGHI i.v + Lamivudina + Tenofovir	1 (0,7)	1 (0,7)
GGHI i.m + Entecavir + Tenofovir	1 (0,7)	0 (0)
GGHI i.m + Truvada	2 (1,4)	2 (1,4)
GGHI i.m + Entecavir + Truvada	2 (1,4)	1 (0,7)
Lamivudina	1 (0,7)	24 (16,2)
Tenofovir	0 (0)	2 (1,4)
Lamivudina + Tenofovir	0 (0)	9 (6,1)

Tabla 5. Características basales de los receptores según anti-HBc donante

	Donante anti-HBc + n = 29	Donante anti-HBc- n = 121	p-valor
Edad, años (rango) *	53 (37-66)	50 (17-66)	0,37
Sexo V/M	25/4	104/17	0,971
Indicación TH			0,019
Cirrosis	28	106	
IHAG	0	15	
Hepatitis crónica sin CH	1	0	
VHD +/-	6/22	21/97	0,656
VIH +/-	0/29	5/116	0,266
Etiología mixta sí/no	16/13	38/83	0,017
Tipo etiología mixta			0,090
Alcohol	12	30	
VHC	2	5	
Alcohol + VHC	1	2	
NASH	0	1	
Otros	1	0	
VHC sí/no	3//26	7//114	0,377
Alcohol sí/no	13/16	32/89	0,052
Tumor sí/no	14/15	37/84	0,071
Tipo de tumor			0,153
CHC	14	36	
Colangiocarcinoma	0	1	
CHC sí/no	14/15	36/85	0,057
CHC incidental sí/no	4/10	4/32	0,037
CHC Milán sí/no	11/3	26/9	0,136
CHC San Francisco	12/2	27/8	0,108
CHC Up To Seven	12/2	27/8	0,108
HbeAg +/-/indet.	1/28/0	18/102/1	0,217
HbeAc +/-/indet.	28/1/0	102/16/3	0,213
DNA VHB basal +/-	13/14	58/41	0,332
Tto. antiviral pre-TH sí/no	16/13	72/49	0,671
ADN-VHB sérico día TH +/-	4/21	28/74	0,237
INR *	1,7 (1 - 3,5)	1,7 (1 - 12)	0,21
Bilirrubina *	3,2 (0,5 - 25)	3,2 (0,4 - 63)	0,81
Creatinina *	1 (0,5 - 1,8)	0,9 (0,2 - 8)	0,26
Na *	135 (109 - 143)	136 (117 - 146)	0,54
MELD *	18 (8 - 27)	20 (6 - 47)	0,89
MELD-Na *	21 (12 - 31)	20 (6 - 47)	0,70

V: varón; M: mujer; TH: trasplante hepático; IHAG: insuficiencia hepática aguda; CH: cirrosis hepática; VHD: virus de la hepatitis delta; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; VHC: virus de la hepatitis C; CHC: hepatocarcinoma; VHB: virus de la hepatitis B; Na: sodio. * valores representados mediante la mediana (rango)

Tabla 6. Inmunosupresión de inducción de los pacientes según anti-HBc donante

	Donante anti-HBc + n = 29	Donante anti-HBc- n = 121	p-valor
ICN sí/no	28/1	119/2	0,478
Tipo ICN			0,651
Ciclosporina	22	100	
Tacrolimus	6	19	
Esteroides sí/no	29/0	117/4	1,000
Reinicio esteroides sí/no	1/24	18/76	0,050
AZA sí/no	0/28	25/94	0,004
MMF sí/no	8/20	21/98	0,191
mTOR sí/no	1/27	0/119	0,190
Polimonoclonales sí/no	2/26	5/113	0,619

Tabla 7. Profilaxis inicial recibida según anti-HBc donante

	Donante anti HBc + n= 29	Donante anti HBc - n= 121	p-valor
GGHI i.m	0	1	
GGHI i.v	1	25	
GGHI i.m + Lamivudina	15	49	
GGHI i.v + Lamivudina	3	14	
GGHI i.m + Lamivudina + Adefovir	2	5	
GGHI i.v + Lamivudina + Adefovir	0	2	
GGHI 1er mes + Lamivudina	1	1	
GGHI i.m + Entecavir	2	7	
GGHI i.m + Tenofovir	1	1	
GGHI i.m + Adefovir	0	0	
GGHI i.v + Adefovir	0	1	
GGHI i.m + Lamivudina + Tenofovir	2	8	
GGHI i.v + Lamivudina + Tenofovir	0	1	
GGHI i.m + Entecavir + Tenofovir	1	0	
GGHI i.m + Truvada	0	2	
GGHI i.m + Entecavir + Truvada	0	2	
Lamivudina	1	0	
Tenofovir	0	0	
Lamivudina + Tenofovir	0	0	
			0,269

Tabla 8. Profilaxis final recibida según anti-HBc donante

	Donante anti HBc + n= 29	Donante anti HBc - n= 121	p-valor
GGHI i.m	0	1	
GGHI i.v	0	11	
GGHI i.m + Lamivudina	12	47	
GGHI i.v + Lamivudina	2	9	
GGHI i.m + Lamivudina + Adefovir	2	5	
GGHI i.v + Lamivudina + Adefovir	0	1	
GGHI 1er mes + Lamivudina	0	0	
GGHI i.m + Entecavir	3	8	
GGHI i.m + Tenofovir	1	1	
GGHI i.m + Adefovir	0	1	
GGHI i.v + Adefovir	0	1	
GGHI i.m + Lamivudina + Tenofovir	0	4	
GGHI i.v + Lamivudina + Tenofovir	0	1	
GGHI i.m + Entecavir + Tenofovir	0	0	
GGHI i.m + Truvada	0	2	
GGHI i.m + Entecavir + Truvada	0	1	
Lamivudina	6	18	
Tenofovir	1	1	
Lamivudina + Tenofovir	2	7	
			0,903

Tabla 9. Características de los donantes según anti-HBc

	anti-HBc + n = 29	anti-HBc- n = 121	p-valor
Edad, años (rango) *	57 (18 - 78)	48 (10 - 82)	0,03
Sexo V/M	16/13	75/46	0,500
Causa muerte cerebral			0,328
ACV	21	75	
TCE	5	39	
Anoxia post-PCR	1	5	
Tumor	1	1	
Otros	1	1	
Anti-HBs +/-	19/10	20/101	0,000
Esteatosis sí/no	9/17	24/85	0,179

Figura 1. Probabilidad de hepatitis B post-TH

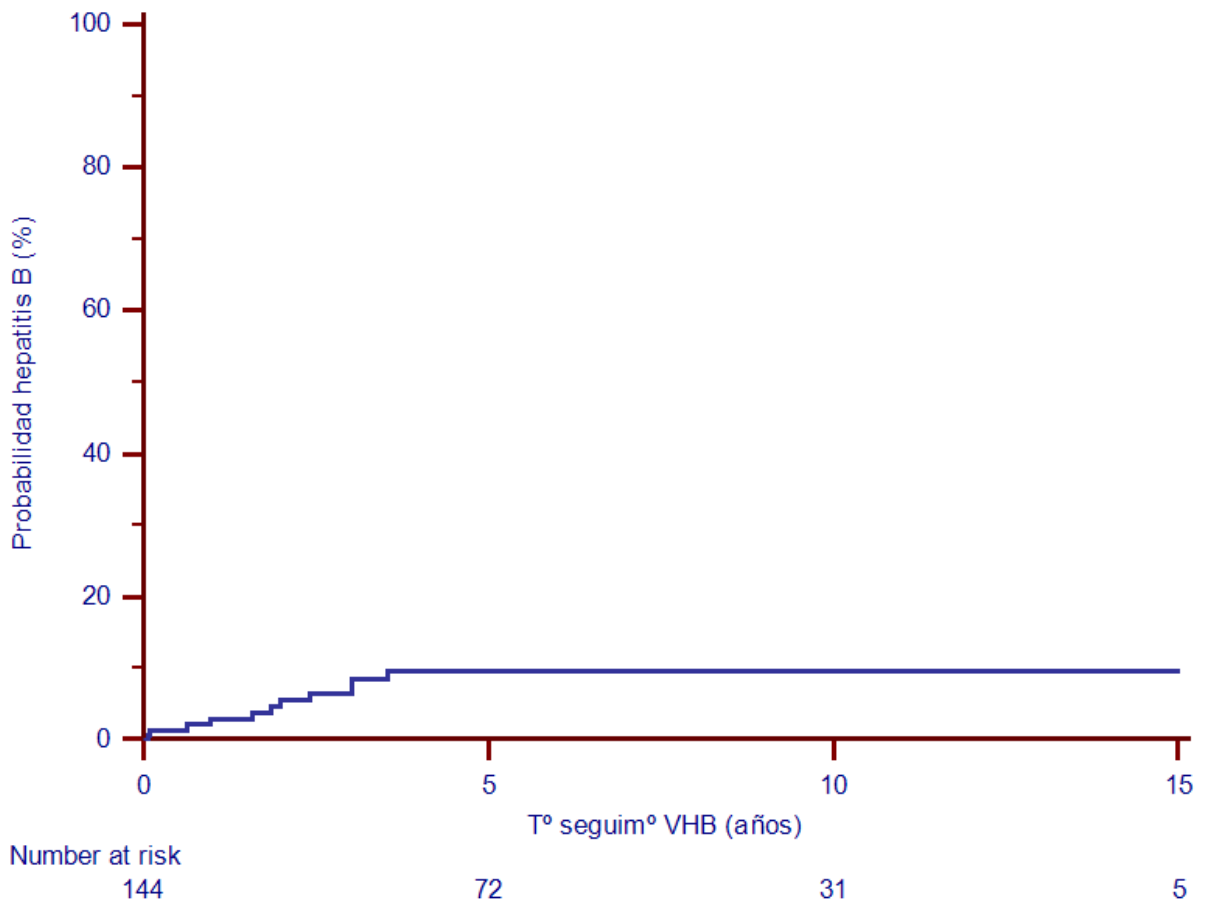


Figura 2: Probabilidad de hepatitis B post -trasplante según el estado anti-HBc del donante

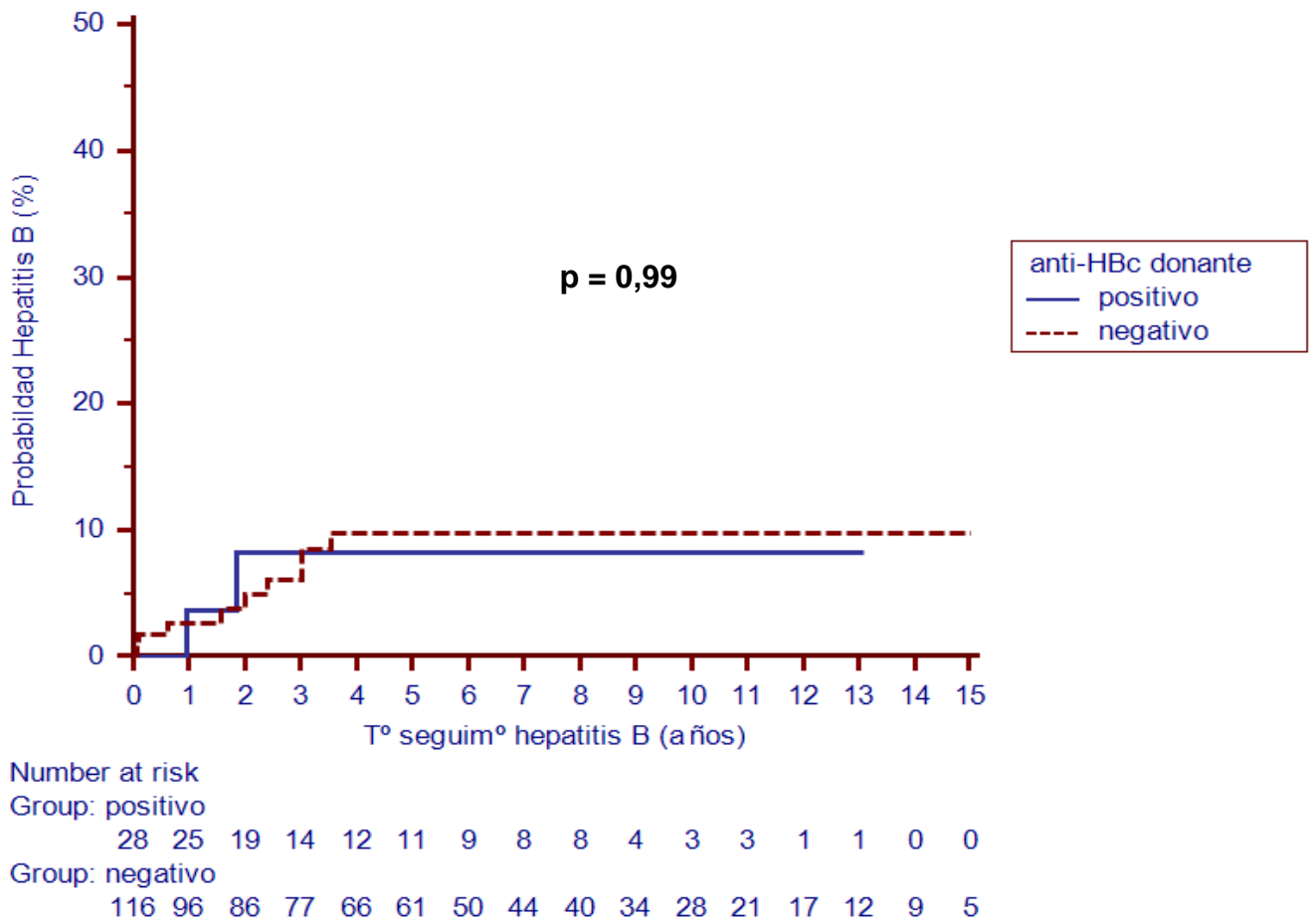


Figura 3. Probabilidad de hepatitis B post-trasplante según ADN -VHB sérico pre-TH

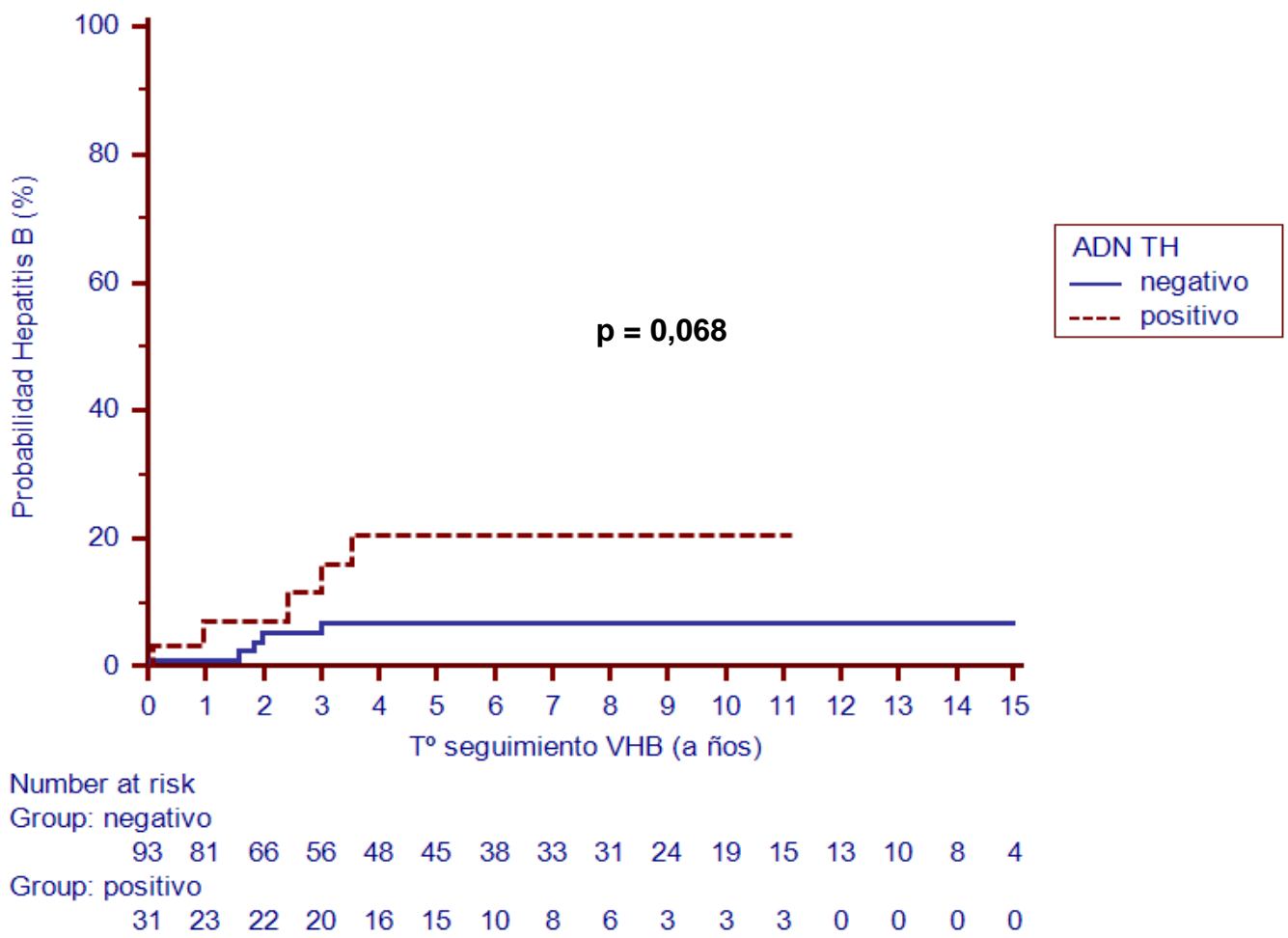
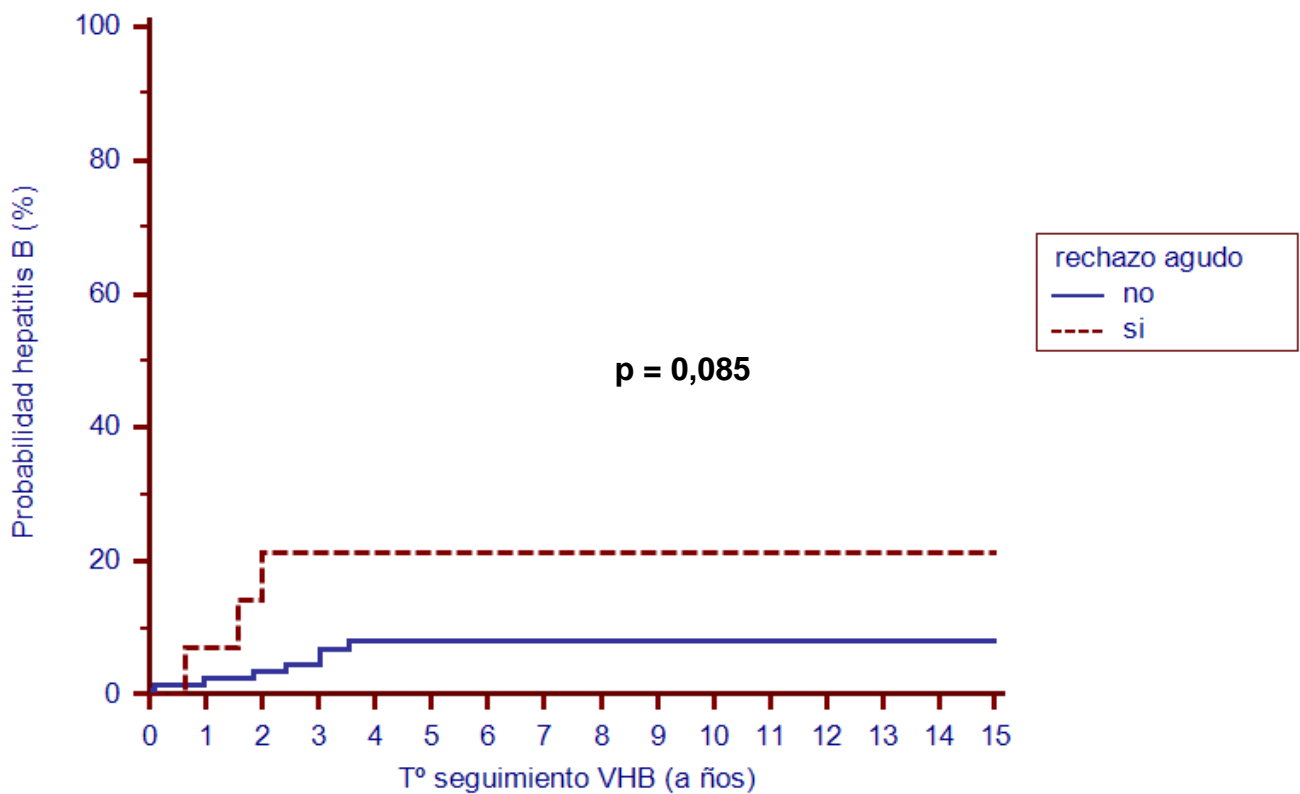


Figura 4. Probabilidad de hepatitis B post-trasplante según presencia de rechazo agudo



Number at risk

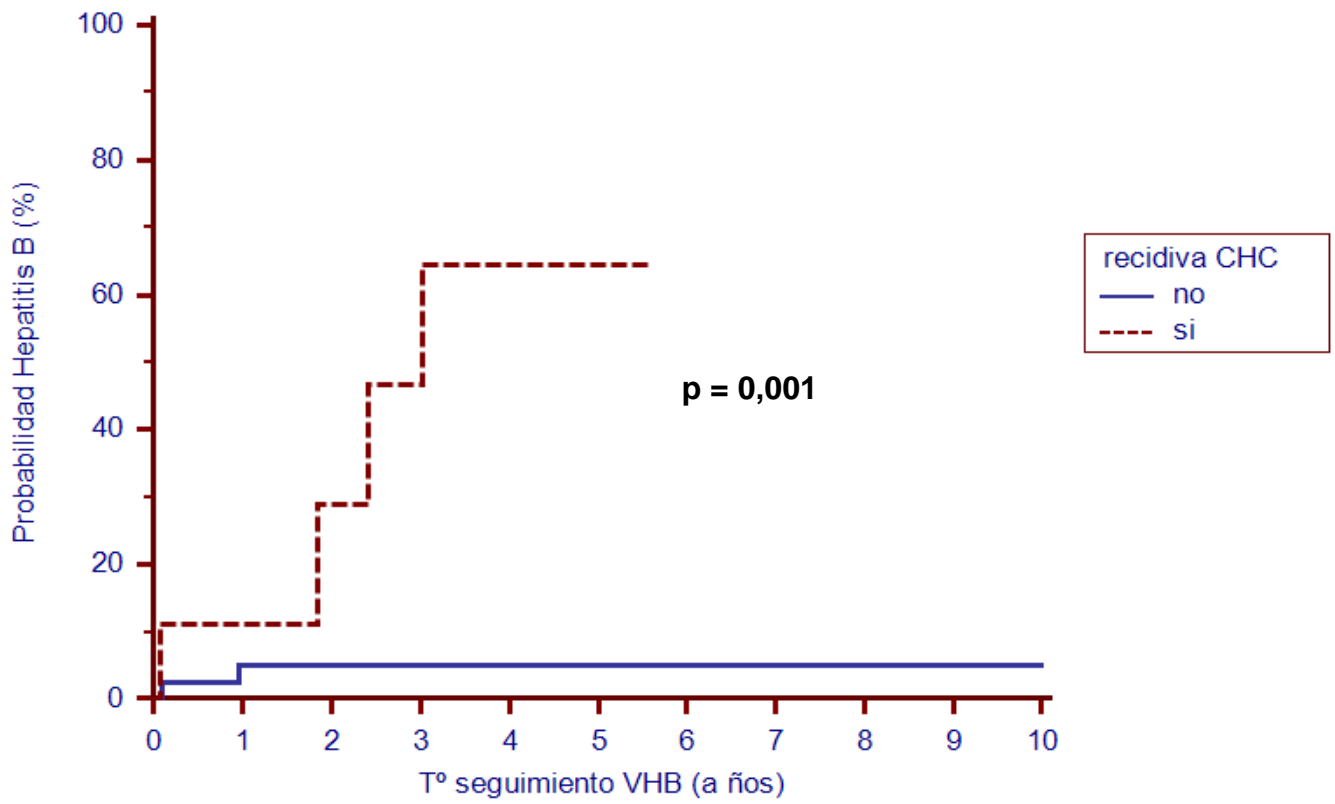
Group: no

129 108 94 81 69 63 50 44 40 31 25 19 13 10 7 3

Group: si

15 13 11 10 9 9 9 8 8 7 6 5 5 3 2 2

Figura 5. Probabilidad de hepatitis B post-trasplante según recidiva de CHC



Number at risk

Group: no

40 35 28 23 20 20 17 16 13 11 9

Group: si

9 5 4 3 1 1 0 0 0 0 0

Figura 6. Probabilidad de supervivencia

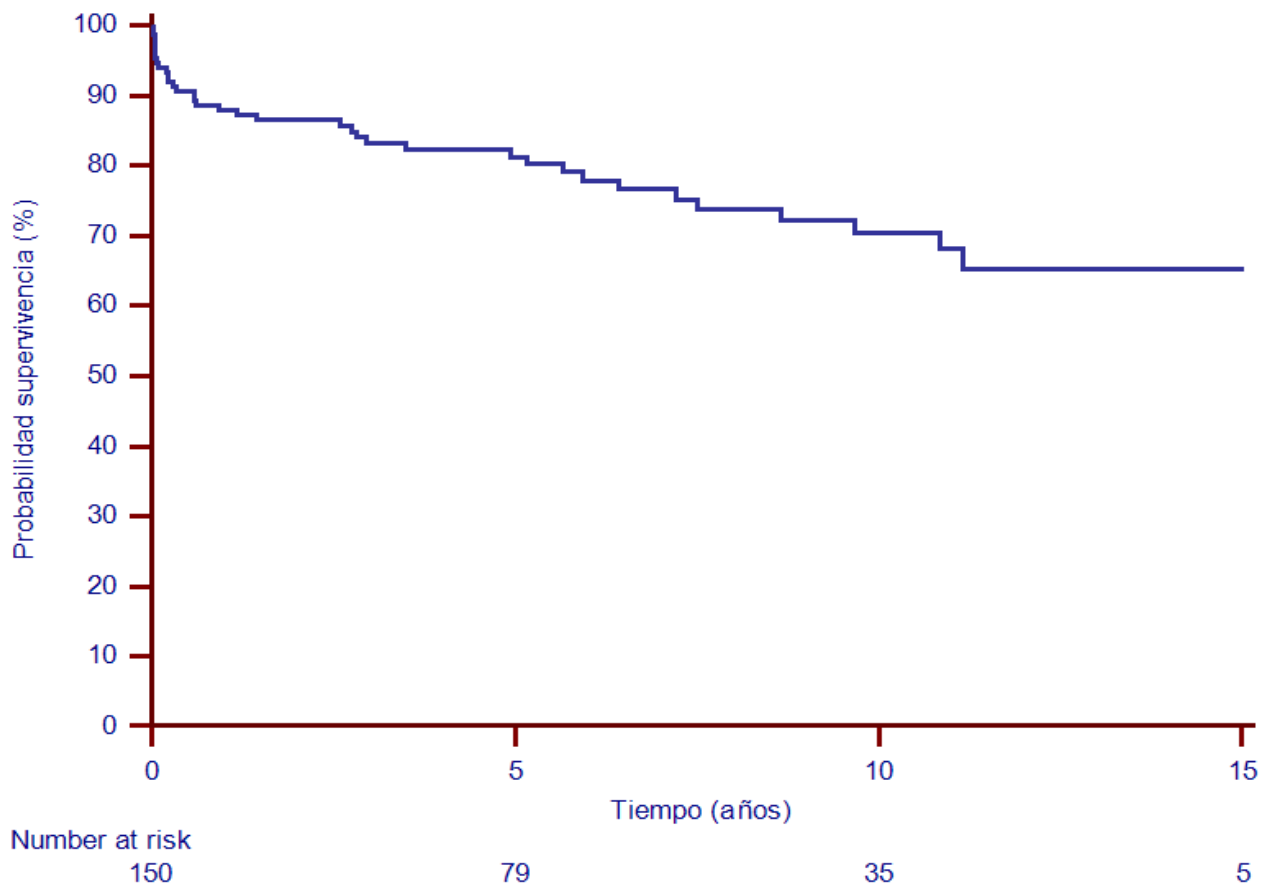
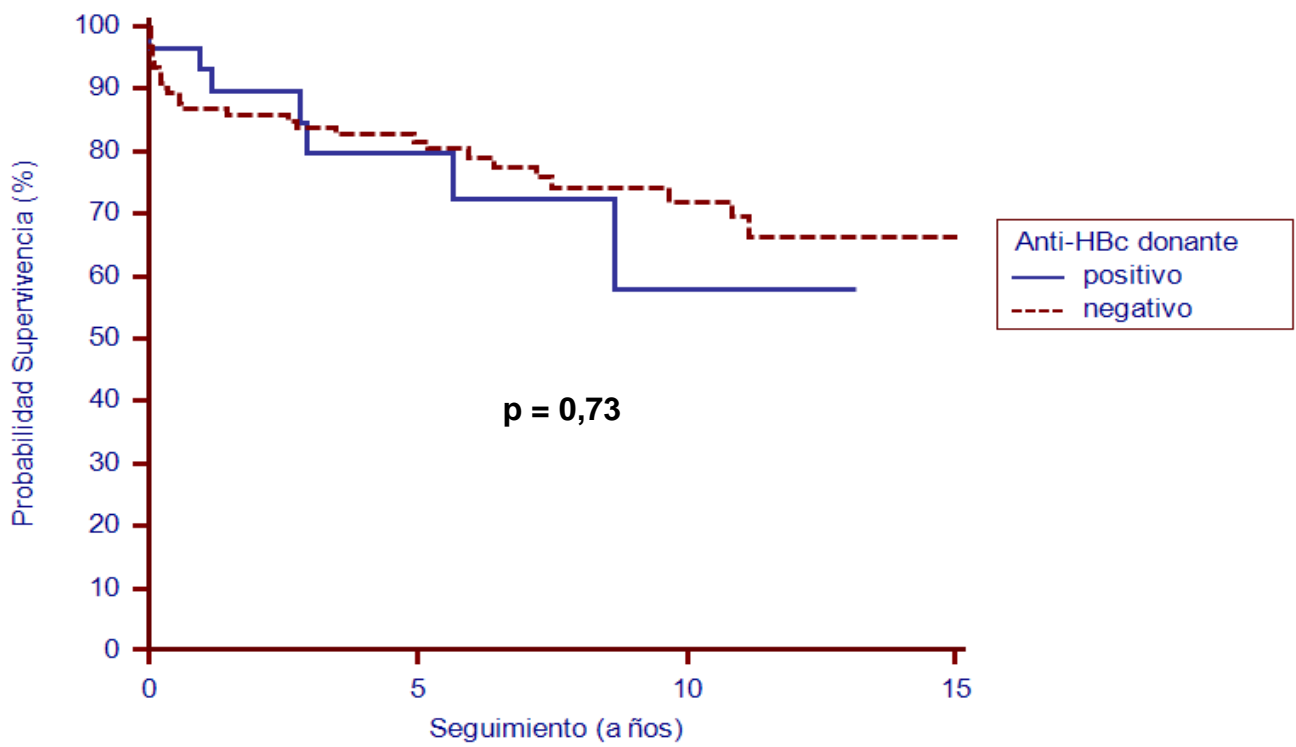
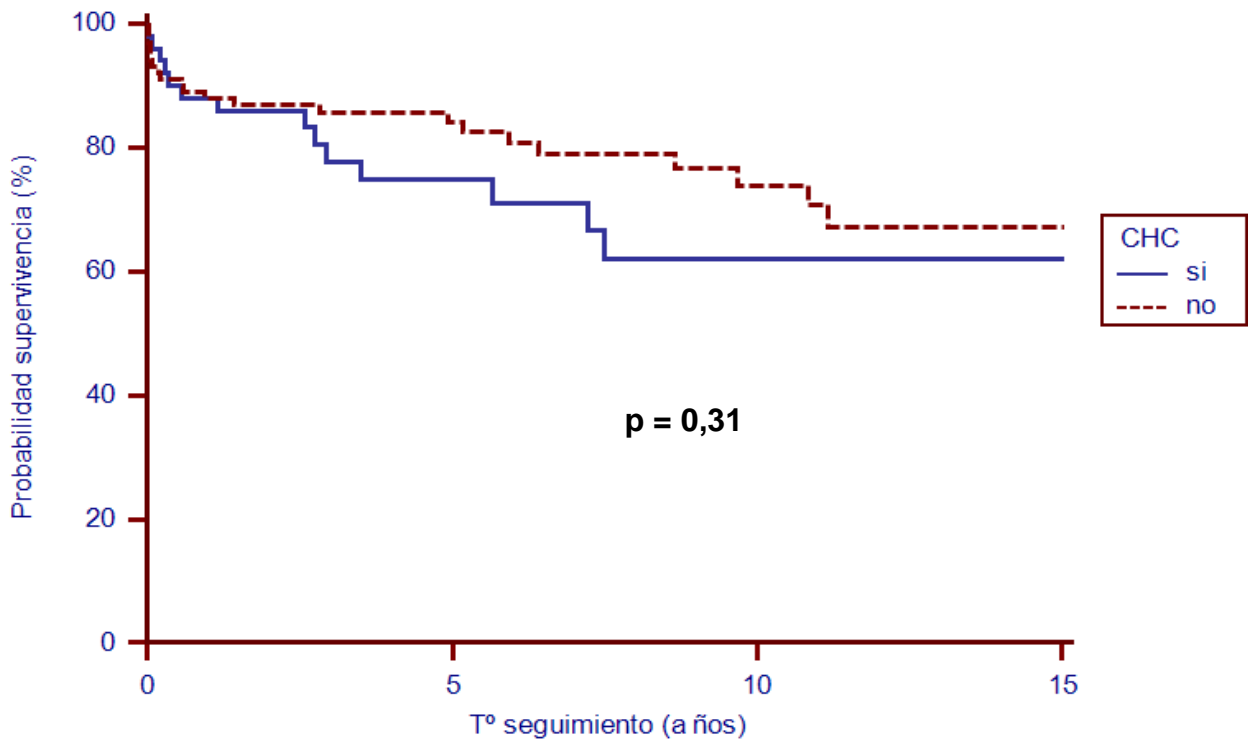


Figura 7. Probabilidad de supervivencia según el estado anti-HBc del donante



Number at risk				
Group: positivo				
29	11	3	0	
Group: negativo				
121	68	32	5	

Figura 8. Probabilidad de supervivencia según la presencia de CHC



Number at risk				
Group: si				
	50	23	9	1
Group: no				
	100	56	26	4

Figura 9. Probabilidad de supervivencia según recidiva de CHC

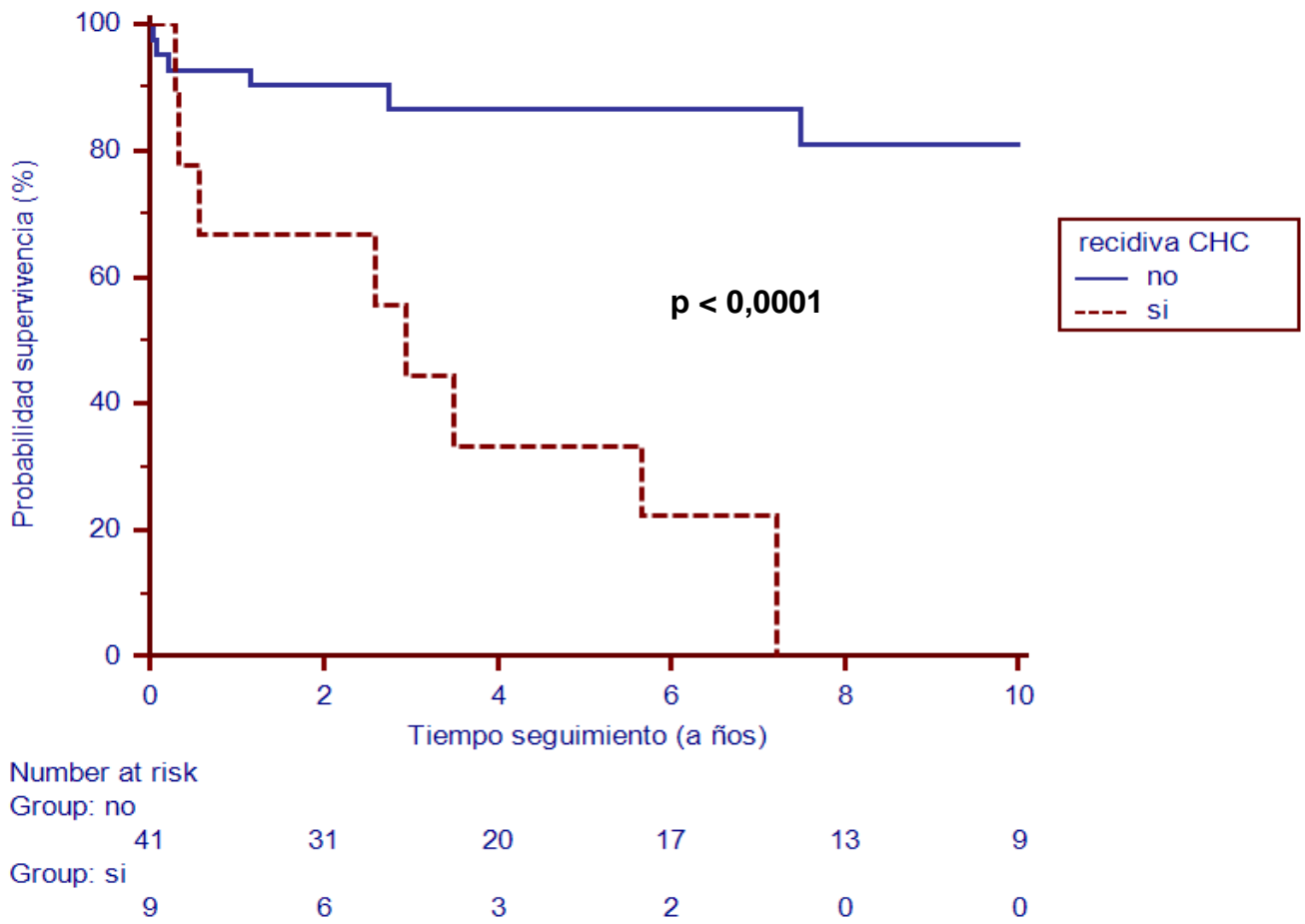
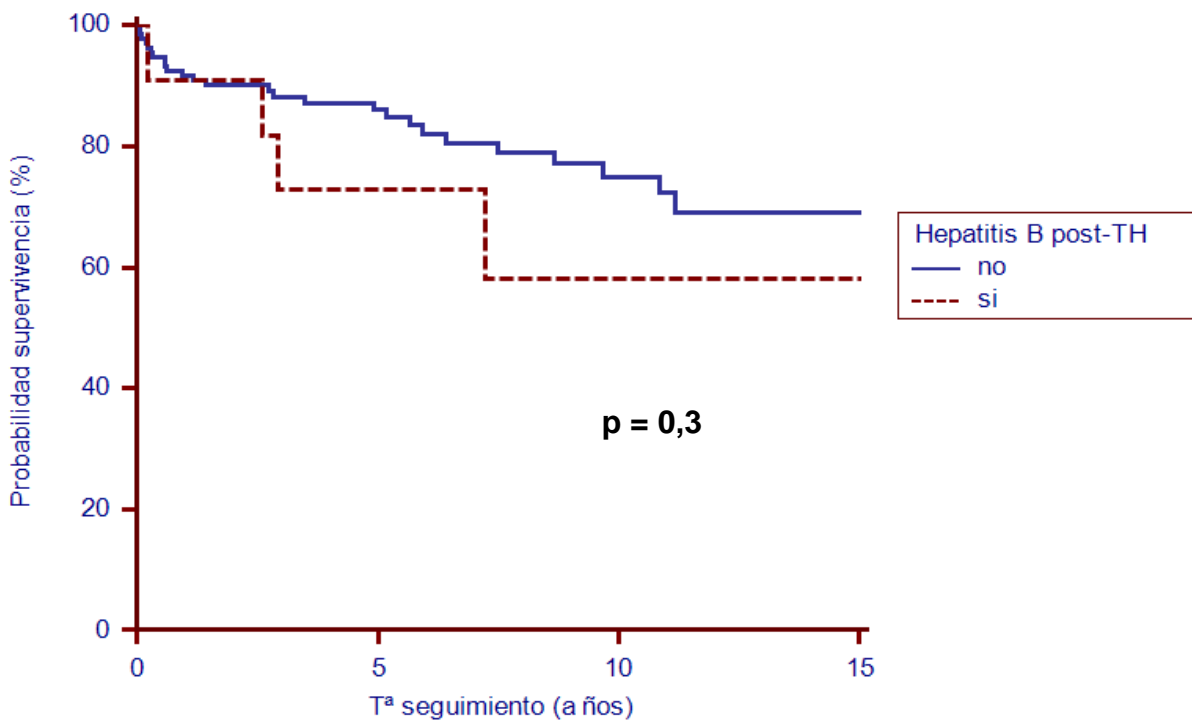


Figura 10. Probabilidad de supervivencia según desarrollo de hepatitis B post-trasplante



Number at risk

Group: no

133

73

32

4

Group: si

11

6

3

1

BIBLIOGRAFÍA

1. Vierling JM, Teperman LW. Introduction to hepatitis B transplantation. *Semin Liver Dis* 2000;20 Suppl 1:1-2
2. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl* 2005;11:402
3. Vargas HE, Dodson FS, Rakela J. A concise update on the status of liver transplantation for hepatitis B virus: the challenges in 2002. *Liver Transpl* 2002;8(1):2-9
4. Kim WR, Poterucha JJ, Kremers WK, et al. Outcome of Liver Transplantation for Hepatitis B in the United States. *Liver Transpl* 2004;10(8):968–974
5. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000;32:1189-95
6. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2008;8:167-78
7. Markowitz J, Martín P, Conrad JA, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination of lamivudine plus hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1998;28:585-89
8. Gridelli B, Remuzzi G. Strategies for making more organs available for transplantation. *N Engl J Med* 2000;343:404-10
9. Nadig SN, Bratton CF, Karp SJ. Marginal donors in liver transplantation: expanding the donor pool. *J Surg Educ* 2007; 64:46-50
10. Rizzeto M. Transmission of hepatitis B infection from hepatitis B core antibody-positive livers: background and Prevention. *Liver Transpl* 2001;7(6):518-20

11. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, 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(1): 51-8.
12. Suarez A, Viejo G, Navascues CA, et al. The prevalence of hepatitis A, B and C viral markers in the population of Gijon between 26 and 65 Years Old. *Gastroenterol Hepatol*. 1997; 20(7): 347-52.
13. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272-279
14. Dumortier J, Chevallier P, Scoazec JY, et al. HBV reactivation in the recipient of a liver graft from an anti-HBc positive donor despite post-vaccination antibodies to hepatitis B surface antigen. *J Hepatology* 2002;37(6):876-7.
15. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigens. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology* 1997;113:1668-1674
16. Yu AS, Vierling J M, Colquhoun SD, et al. Transmission of hepatitis B infection from hepatitis B core antibody-positive liver allografts is prevented by lamivudine therapy. *Liver Transpl* 2001;7(6):513-7.
17. Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchick I, et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002;73:1598-1602
18. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000;31:488-95
19. Zheng S, Chen Y, Liang T, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin prophylaxis. *Liver Transpl* 2006;12: 253-58

20. Degertekin B, Han SH, Keeffe EB, et al. Impact of virologic breakthrough and HBIG regimen on hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Am J Transpl* 2010;10:1823-33
21. 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
22. Naoumov NV, Lopes AR, Burra P, et al. Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2001;34:888-894
23. Buti M, Mas A, Prieto M, et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;38:811-17
24. 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 Transpl* 2007;13:374-81
25. Buti M, Mas A, Prieto 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(5):650-4
26. Beckebaum S, Sotiropoulos GC, Klein CG, et al. Predictive Factors of outcome in patients transplanted for hepatitis B. *Transplantation* 2009;87:872-81
27. Kiyicija M, Yilmaza M, Akyildiza M, et al. Association between hepatitis B and hepatocellular carcinoma recurrence in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 2008;40(5):1511-1517