

Profilaxis de reinfección por el virus de la hepatitis B postrasplante hepático

J. Prada Lobato, S. Garrido López, M. A. Catalá Pindado, F. García Pajares¹

Servicios de Farmacia y ¹Digestivo. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Resumen

Objetivo: Revisar la profilaxis de la reinfección por el virus de la hepatitis B postrasplante hepático con inmunoglobulinas antihepatitis B y análogos de nucleósido.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con la siguiente estrategia: *hepatitis B y liver transplantation y (hepatitis B hyperimmune globulin o lamivudine o adefovir dipivoxil)* hasta junio de 2006. Se limitó la búsqueda inicial con los términos *clinical trial, randomized clinical trial y review*. Se revisaron diversas citas de los trabajos seleccionados.

Resultados: Se identificaron 53 trabajos. La profilaxis con inmunoglobulinas anti-HBs y lamivudina es la mejor estrategia de evitar la recidiva por el virus de la hepatitis B en pacientes sometidos a trasplante hepático, consiguiéndose recurrencias muy bajas (0-10%) con periodos de seguimiento entre 1-5 años. Existe una gran variabilidad (dosis, duración y vía de administración de HBIg) en los protocolos de profilaxis revisados. La utilización de dosis bajas de inmunoglobulinas anti-HBs (por vía intravenosa seguido de la vía intramuscular o por vía intramuscular desde la fase anhepática) y lamivudina en pacientes trasplantados con bajo riesgo de recidiva, permite una eficacia profiláctica comparable a las dosis altas de inmunoglobulinas anti-HBs con una considerable reducción de los costes.

Conclusiones: Sería necesario disponer de ensayos clínicos con un diseño adecuado que permitieran establecer el protocolo más costo-efectivo y reducir la variabilidad.

Palabras clave: Hepatitis B. Trasplante hepático. Inmunoglobulinas hepatitis B. Lamivudina. Adefovir.

Summary

Objective: To review the prophylaxis against post-liver transplantation hepatitis B reinfection with anti-hepatitis B immunoglobulin and nucleoside analogues.

Method: A bibliographic search was carried out using Pubmed, entering the following key words: *hepatitis B and liver transplantation and (hepatitis B hyperimmune globulin and lamivudine and adefovir dipivoxil)* up to June 2006. The initial search was filtered using the terms *clinical trial, randomized clinical trial and review*. The data contained in selected studies were reviewed.

Results: A total of 53 works were found. Prophylaxis with anti-HB immunoglobulin and lamivudine is the best strategy for avoiding recurrence of the hepatitis B virus in patients undergoing hepatic transplants; achieving very low reinfection rates (0-10%) with follow up periods of between 1-5 years. There is a great degree of variability (dose, duration and method of HBIg administration) in the prophylactic protocols reviewed. The use of low doses of anti-HB immunoglobulin (administered intravenously followed by intramuscular administration, or administered intramuscularly from the anhepatic stage), and lamivudine in patients who receive transplants with a low risk of recurrence, shows prophylactic efficacy comparable to the use of high doses of anti-HB immunoglobulin. Furthermore, it implies a considerable reduction in costs.

Conclusions: The availability of suitably designed clinical trials is required to design a more cost-effective protocol and reduce variability.

Key words: Hepatitis B. Liver transplantation. Hepatitis B hyperimmune globulin. Lamivudine. Adefovir dipivoxil.

Prada Lobato J, Garrido López S, Catalá Pindado MA, García Pajares F. Profilaxis de reinfección por el virus de la hepatitis B postrasplante hepático. *Farm Hosp* 2006; 31: 30-37.

Recibido: 26-06-2006

Aceptado: 24-10-2006

Correspondencia: Jesús Prada Lobato. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Río Hortega. C/ Cardenal Torquemada, s/n. 47010 Valladolid. e-mail: jpradal@sefh.es

INTRODUCCIÓN

En 1984 el trasplante hepático (TOH) dejó de ser una terapia experimental para pasar a ser el único tratamiento eficaz para ciertas enfermedades hepáticas crónicas, progresivas e irreversibles. La infección por el virus de la

hepatitis B (VHB) es una de las causas más comunes de enfermedad hepática crónica y constituye una de las indicaciones principales para el trasplante hepático¹. Tanto en Europa como en EE.UU. entre el 5-10% de los pacientes que se someten a TOH padece hepatitis crónica o fulminante relacionada con el VHB².

Los primeros resultados publicados de pacientes trasplantados por hepatitis B crónica fueron decepcionantes, con recidivas entre el 80-100% y supervivencia a los dos años del 50%, cuando la supervivencia de los pacientes trasplantados por otras causas era mayor al 80%^{3,4}. Esto llevó a que en 1994⁵ la *European Concerted Action on Viral Hepatitis* (EUROHEP) recomendara no realizar trasplantes en pacientes DNA VHB+ o HBeAg+ salvo en el marco de un ensayo clínico. Actualmente el uso de inmunoglobulinas anti-HBs (HBIG) y los análogos de nucleósidos han disminuido de forma importante la reinfección por VHB y han mejorado la supervivencia de estos pacientes, de forma que en la actualidad es similar o superior a otras indicaciones⁶.

Existe una gran variabilidad en los protocolos de profilaxis empleados en los diferentes centros de trasplante (incluso dentro de un mismo país). El elevadísimo coste es el principal inconveniente de los que emplean altas dosis de HBIG i.v. de forma indefinida. Hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos con un diseño adecuado que permitieran establecer el protocolo más costo-efectivo.

El objetivo de este trabajo es revisar la profilaxis de la reinfección por el virus de la hepatitis B postrasplante hepático con inmunoglobulinas antihepatitis B y análogos de nucleósido.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con la siguiente estrategia: "hepatitis B" AND "liver transplantation" AND ("hepatitis B hyperimmune globulin" OR "lamivudine" OR "adefovir dipivoxil") hasta junio de 2006. Se limitó la búsqueda inicial con los términos "clinical trial", "randomized clinical trial" y "review". Se revisaron diversas citas de los trabajos seleccionados. Se identificaron 53 citas.

TRATAMIENTO ANTIVIRAL PREVIO AL TOH

El principal objetivo del tratamiento antiviral previo al TOH es suprimir la replicación del DNA VHB ya que esto se ha relacionado con un menor riesgo de reinfección⁷. El tratamiento ideal sería aquel que fuera rápido y potente sin dañar al hígado; en la actualidad se dispone de lamivudina y adefovir, fármacos análogos de nucleósido que actúan inhibiendo la DNA VHB polimerasa y suprimiendo la replicación del VHB.

Lamivudina se tolera bien incluso en cirrosis descompensadas y es efectivo en suprimir la replicación de DNA VHB ya que entre el 62 y el 100% de los pacientes consiguen alcanzar el objetivo con 2-3 meses de tratamiento⁸⁻²⁰. Su mayor hándicap es el desarrollo de resistencias debido a la mutación YMDD (tirosin, metionin, ácido aspártico, ácido aspártico) en el gen de la DNA VHB polimerasa²¹. La incidencia de esta mutación fue entre 15-20% por año de tratamiento en los estudios citados anteriormente. En la actualidad es el fármaco que cuenta con más experiencia de uso en el tratamiento pre-TOH en los pacientes DNA VHB+.

Adefovir ha demostrado ser eficaz frente a cepas salvajes y cepas resistentes a lamivudina en pacientes con hepatitis B antes y después del TOH²²⁻²⁴. El desarrollo de resistencias es muy bajo, sólo el 1,6% a los 2 años²⁵ aunque es necesario un seguimiento más largo para confirmarlo. Schiff y cols.²³ comprobaron en un estudio abierto que de los 128 pacientes con hepatitis B crónica con resistencia a lamivudina que fueron tratados con adefovir previo al TOH, el 81% consiguió una carga viral indetectable (< 400 copias/mL) y la carga viral disminuyó una mediana de 3,1 y 4,1 log copias/mL a las 24 y 48 semanas respectivamente.

PROFILAXIS DE RECIDIVA POR VHB CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO EN PACIENTES TRASPLANTADOS

Lamivudina

La profilaxis de recidiva con lamivudina se ha asociado a altas tasas de fracaso, la reinfección se produjo en el 22-50% de los pacientes^{9,10,26-29}, principalmente debido al desarrollo de resistencias. Este alto índice de fracasos ha llevado a considerar que la utilización de lamivudina en monoterapia es insuficiente, especialmente en pacientes con alto grado de replicación viral antes de iniciar el tratamiento⁷.

Adefovir

Ha demostrado ser eficaz frente a cepas salvajes y cepas resistentes a lamivudina en pacientes con hepatitis B antes y después del TOH²²⁻²⁴, si bien es un fármaco nefrotóxico y su utilización en pacientes trasplantados puede estar condicionada al empleo de otros fármacos nefrotóxicos como ciclosporina y tacrolimus que pueden contribuir a empeorar la función renal. En el trabajo de Schiff y cols.²³ el 9,5% de los pacientes que recibieron adefovir alcanzaron niveles de creatinina ≥ 5 mg/dL.

Sería necesario disponer de una mayor evidencia para recomendar la utilización de adefovir, tanto en monoterapia como asociado a HBIG en la profilaxis de recidiva por VHB en pacientes trasplantados. Los datos existentes proceden de series de casos de pacientes con resistencia a

lamivudina en los cuales adefovir en monoterapia o asociado a lamivudina y/o HBIg obtienen buenos resultados³⁰⁻³².

PROFILAXIS CON INMUNOGLOBULINA ANTIHEPATITIS B EN MONOTERAPIA POR VÍA PARENTERAL

Las HBIg para administración parenteral se obtienen a partir de plasma donado por voluntarios con altos títulos de anticuerpos frente al VHB. Actúan frente a la cubierta de los viriones circulantes en la sangre, bloqueando el receptor del VHB en el hepatocito y produciendo la lisis de los hepatocitos infectados mediante la activación de células citotóxicas^{33,34}. La administración intravenosa de HBIg tiene muchos inconvenientes: resulta incómoda por la necesidad de administración intrahospitalaria y por los efectos adversos (fiebre, náuseas, vómitos, cefaleas, dolor de espalda, reacciones alérgicas e incluso anafilaxia); tampoco pueden excluirse los riesgos intrínsecos a la utilización de un derivado de sangre humana. Otros problemas son el elevado coste de adquisición y su disponibilidad ya que, en España, es un medicamento extranjero y es necesario importarlo para cada paciente (de forma individualizada), a través del Ministerio de Sanidad. La presentación intramuscular no necesita la administración en el medio hospitalario y el coste es significativamente inferior.

La inmunización pasiva con HBIg fue la primera medida profiláctica que demostró reducir la tasa de reinfección por VHB y mejorar la supervivencia en pacientes sometidos a TOH.

Los primeros estudios al inicio de los años 90 mostraron que la administración de HBIg durante un periodo de tiempo corto retrasaba, pero no prevenía, la recidiva por el VHB. En estudios posteriores se comprobó que la administración de forma indefinida de HBIg reducía de forma significativa las recidivas y mejoraba la supervivencia^{21,35-37}.

Muller y cols.³⁵ fueron de los primeros en comprobar en una serie de 34 pacientes VHB que la administración de HBIg durante 6 ó 12 meses después del TOH proporciona una protección importante, la tasa de reinfección fue de un 18 y un 25% respectivamente, comparado con no administrar o administrarlas sólo durante la fase anhepática donde la recurrencia de la infección ocurrió en el 100% de los pacientes. Samuel y cols.³⁶ analizaron de forma retrospectiva una serie de 372 pacientes HBsAg+ sometidos a TOH y comprobaron que después de 3 años la infección por el VHB había recidivado en el 35% de los pacientes a los que se les había administrado HBIg durante más de 6 meses frente al 75% de los pacientes que no habían recibido o a los que se les había administrado HBIg durante menos de 2 meses; la supervivencia fue del 73 y del 50% respectivamente.

Recurrencias del 4,3% al año y del 7,6% a los 5 años,

tras la administración de dosis altas de HBIg, se documentaron en el trabajo de Gugenheim y cols.³⁷; estos datos son mejores que los precedentes ya que todos eran pacientes sin replicación viral activa en el momento del TOH y el 72% presentaban superinfección por virus delta (factores predictores de buena respuesta).

PROFILAXIS CON HBIg Y LAMIVUDINA

Los resultados de los estudios donde se emplea lamivudina y HBIg ponen de manifiesto que esta es la mejor estrategia de profilaxis de recidiva por el VHB en pacientes sometidos a TOH, consiguiéndose recurrencias muy bajas (0-10%) con periodos de seguimiento entre 1-5 años^{13-15,38-50}, incluso en pacientes con alto riesgo de recurrencia. Los buenos resultados obtenidos con la asociación de HBIg y lamivudina pueden ser consecuencia del efecto sinérgico que se consigue con ambos, ya que tienen mecanismo de acción y perfil de resistencia diferentes; si bien es cierto que ya se han comunicado casos de pacientes con resistencia a ambos fármacos⁷.

El elevadísimo coste es el principal inconveniente de la utilización de altas dosis de HBIg por vía intravenosa (i.v.) de forma indefinida. Con el empleo de la vía intramuscular (i.m.), después de un periodo más o menos corto de haber utilizado la vía intravenosa e incluso desde la fase anhepática, se han conseguido resultados similares, con un considerable menor coste (Tablas I y II).

Los niveles de anti-HBs que se alcanzan después de la administración de dosis fijas de HBIg son variables, incluso para un mismo paciente^{51,52}. Esto, unido a que existen una serie de factores que se relacionan con una tasa más baja de recurrencias (DNA VHB indetectable, fallo hepático agudo, cirrosis relacionada con el virus delta y hepatitis delta fulminante)³, refuerza y pone de manifiesto la necesidad de individualizar la profilaxis teniendo en cuenta el riesgo de recidiva de cada paciente y de monitorizar los niveles de anti-HBs con el fin de asegurar una adecuada protección y optimizar la utilización de lamivudina y HBIg.

En pacientes con alto riesgo de recidiva (en presencia de marcadores de replicación viral del VHB) en el momento del TOH, se recomienda dosificar las HBIg para obtener niveles mínimos de anticuerpos ≥ 500 UI/mL, especialmente durante los primeros meses^{39,51-53}, puesto que durante este periodo de tiempo y en este tipo de pacientes las recidivas pueden estar relacionadas con niveles insuficientes de anti-HBs^{54,55}.

En España, la mayoría de los hospitales consideran contraindicado el TOH en pacientes con marcadores de replicación viral activa del VHB en el momento del TOH, por esta razón la utilización de dosis altas de HBIg no parece estar justificada. En pacientes con bajo riesgo de recidiva (sin marcadores de replicación viral en el momento del TOH) una vez superadas las primeras semanas post-TOH, la dosificación de HBIg para obtener

Tabla I. Prevención de la recurrencia por VHB con lamivudina y HBIG i.v. en pacientes trasplantados

Referencia	n	Estado virológico pretratamiento			TOH (n)	Protocolo		Recurrencia (%)	Seguimiento (meses)
		DNA VHB+	HBeAg+	DNA VHB + en el TOH		Pre-TOH (duración meses)	Post-TOH		
Seehofer et al ¹²	17	9	5	5	17	LAM	LAM + HBIG i.v. * 10,6 (1-28)	3 (18%)	25 (9-49)
Rosenau et al ¹⁴	21	11	3	5**	21	LAM 4,6 (0,06-14,1)	LAM + HBIG i.v. †	2 (9,5%)	21 (2,4-49,1)
Marzano et al ¹⁵	33	26	7	0	26#	LAM 4,6 (0,6-14,1)	LAM + HBIG i.v. ‡	1 (4%)	30(24-36)
Markowitz et al ³⁸	14	5	1	1	14	LAM 3 (0,7-7,8)	LAM + HBIG i.v. §	0	13
Roche et al ³⁹	15	15	5	4	15	LAM 4,6 (0,3-13)	LAM + HBIG i.v.	1 (6,6 %)	15 (3-36)
Han et al ⁴⁰	59	ND	ND	ND	59	LAM ND	LAM + HBIG i.v.II	0	15 (1-61,8)

*80.000 UI i.v. primera semana, luego 1.500-2.000 UI i.v. para anti-HBs > 100 UI/L. Los pacientes que recidivaron eran resistentes a lamivudina.

†45.000 UI i.v. primera semana, luego dosis necesarias para anti-HBs > 500 UI/L hasta el día 14, luego dosis necesarias para anti-HBs > 200 UI/L.

‡ 46.500 UI i.v. primer mes, luego 5.000 UI/mes i.v.

§ 80.000 UI i.v. primer mes, luego 10.000 UI/mes i.v.

II 80.000 UI i.v. primera semana, luego 10.000 UI/mes i.v.

7 pacientes no fueron trasplantados: 4 murieron por fallo hepático, en 3 pacientes mejoró la función hepática.

** 2 pacientes con mutación YMDD antes del trasplante.

Tabla II. Prevención de la recurrencia por VHB con lamivudina y HBIG i.m. en pacientes trasplantados

	Estado virológico pretratamiento				Protocolo				
Referencia	n	DNA VHB+	HBeAg+	DNA VHB + en el TOH	TOH (n)	Pre-TOH (duración meses)	Post-TOH	Recurrencia (%)	Seguimiento (meses)
Yao et al ⁴²	10	9	6	2	10	LAM 8,6 (1-22)	LAM + HBlg i.m.*	1 (10%)	15 (10-21)
Yoshida et al ⁴³	7	4	ND	0	7	LAM ND	LAM + HBlg i.m.†	0	17 (13-21)
Angus et al ⁴⁴	37	36	19	ND	37	LAM 3,2	LAM + HBlg i.m.‡	1 (2,7%)	18 (5-45)
McCaughan et al ⁴⁵	9	9	0	ND	9	0	LAM + HBlg i.m.§	0	17 (9-24)
Han et al ⁴⁶	59	39	ND	5	59	LAM 7,7 (0-27)	LAM + HBlg i.m.¶	1 (1,7%)	
Albéniz et al ⁴⁷	14	0	ND	ND	14	LAM 1	LAM + HBlg i.m.#	1 (7%)	60 (15-107)
Karasu et al ⁴⁸	80	10	ND	0	80	LAM ND	LAM + HBlg i.m.**	3 (4%)	21 (3-73)
Ferreti et al ⁴⁹	28	12	ND	ND	28	LAM ND	LAM + HBlg i.m.††	1 (4%)	20 (8,43)
Alonso et al ⁵⁰	6	ND	ND	0	6	–	LAM + HBlg i.m.‡‡	0	12

* Pacientes DNA VHB +: 80.000 UI i.v. + 3.300 UI i.m. primer mes, luego 1.480 UI i.m./mes. Pacientes DNA VHB–: 10.000 UI i.v.+4.400 UI i.m. primer mes, luego 1.480 UI i.m./mes.

† 43.400 UI i.m. primer mes, luego 4.300-6.800 UI i.m./mes

‡ 400-800 UI i.m./día durante primera semana + 400-800 UI i.m./mes.

§ 3.200 UI i.m. primer mes, luego 400 UI i.m./mes.

II 70.000 UI i.v. primer mes + 1.560 UI i.m. 1-2 admon./mes según niveles de anti-HBs. Los pacientes trasplantados antes de inicio de este protocolo se les administró HBIG durante 65 semanas (2-260).

10.000 UI i.m. + 1.000 UI i.m./día primera semana + 1.000 UI i.m./semana primer mes + 1.000 UI i.m./mes. El paciente que recidivó abandonó voluntariamente la profilaxis.

** 4.000 UI i.m. anhep. + 400-800 UI i.m. durante 5-10 días + 400-800 UI i.m. cada 2-4 semanas.

†† 70.000 UI i.v. durante la primera semana + 1.200/3-6 semanas para anti-HBs > 100.

‡‡2.000 UI i.m. anhep + 2.000 UI i.m. durante 7 días + 2.000 UI i.m./mes. Sólo un paciente recibió lamivudina antes del tratamiento.

niveles mínimos de anticuerpos ≥ 100 UI/mL ha sido suficiente para evitar las recidivas^{7,12,13,56}. Estos niveles pueden conseguirse con la administración intramuscular de 1.000 UI cada 15 días⁵⁷ por lo que la utilización desde el inicio o el paso temprano a la vía intramuscular puede ser la opción más costo-efectiva. En pacientes con resistencia a lamivudina, la profilaxis con lamivudina y dosis de HBIg para conseguir niveles mínimos ≥ 100 UI/L pueden ser insuficientes^{12,13}. Estos pacientes serían candidatos a utilizar los nuevos antivirales (adefovir, entecavir) aunque serían necesarios nuevos trabajos para establecer su eficacia junto con HBIg, así como la posología más costo-efectiva²¹.

En la actualidad no están claras la dosis, la duración y la vía de administración óptimas de HBIg puesto que existe una gran variabilidad en las características de los pacientes y en los protocolos de profilaxis empleados en los diferentes centros de trasplante y no se han realizado ensayos clínicos con un diseño adecuado que permitan establecer el protocolo más costo-efectivo. Los datos de los trabajos revisados ponen de manifiesto que para pacientes con bajo riesgo de recidiva no es necesario administrar dosis altas de HBIg y que el paso temprano a la vía intramuscular, e incluso la utilización de esta vía desde la fase anhepática, pueden ser alternativas más costo-eficaces que el mantenimiento indefinido de la HBIg por vía intravenosa. El cambio a la vía intramuscular, además de reducir el coste del fármaco, ahorra tiempo y trabajo de enfermería, ya que se puede administrar en un medio extrahospitalario y evitar las reacciones derivadas de la infusión.

Otra alternativa para reducir el elevado coste y los inconvenientes de la administración de las HBIg, especialmente para pacientes sin replicación viral activa en el momento del trasplante, es la suspensión de la profilaxis con HBIg después de un periodo de tiempo más o menos corto y continuar con lamivudina en monoterapia. En el trabajo de Naoumov y cols.⁵⁸ a 24 pacientes sin replicación viral antes del trasplante se les administró HBIg durante al menos 6 meses, posteriormente fueron randomizados a continuar con HBIg o cambiar a lamivudina. Al año de seguimiento las recurrencias no fueron estadísticamente diferentes, 1/12 en el grupo HBIg y 2/12 en el grupo lamivudina. Buti y cols.⁵⁹ estudiaron a 29 pacientes sin replicación viral antes del trasplante, durante 1 mes recibieron HBIg (10.000 UI i.v. fase anhepática, 5.000 UI i.v. días 1-7 y 4.000 UI i.m./semana), después fueron randomizados a recibir lamivudina en monoterapia (14 pacientes) o HBIg 2.000 UI i.m./mes + lamivudina (15 pacientes); después de un periodo de seguimiento de 18 meses ningún paciente sufrió una recurrencia. Dodson y cols.⁶⁰ examinaron a 16 pacientes sin replicación viral antes del trasplante que fueron tratados con lamivudina en monoterapia después de suspenderles HBIg (3-64 meses); no se produjo recidiva en ningún paciente después de un periodo de seguimiento de 13 meses. Terrault y cols.⁶¹ tampoco observaron ninguna recurrencia en los pacientes que reci-

bieron lamivudina en monoterapia después de 6 meses de terapia combinada con lamivudina + HBIg.

Los resultados de estos trabajos parecen sugerir que el tratamiento con HBIg podría ser suspendido para continuar con lamivudina en monoterapia en aquellos pacientes que hayan recibido profilaxis durante varios meses, que no hayan tenido replicación viral activa en el momento del TOH y en los que el DNA VHB determinado por PCR sea negativo antes de suspender la HBIg⁷. Sin embargo existen una serie de argumentos en contra de esta estrategia: por una parte el DNA VHB puede persistir en el hígado y en otras partes del organismo incluso 10 años después del tratamiento continuado con HBIg³⁹, por otro lado, a medida que pasa el tiempo aumenta la probabilidad de desarrollar resistencias a lamivudina⁶² y además en los trabajos donde analizan esta estrategia el periodo de seguimiento de los pacientes es corto.

Otra estrategia relacionada con la anterior es suspender la profilaxis con HBIg después de un periodo de tiempo más o menos corto y reemplazarla por vacunación $\pm$ lamivudina. Sánchez-Fueyo y cols.⁶³ administraron 1-2 ciclos de 40 mcg de la vacuna recombinante VHB i.m. a 17 pacientes DNA VHB (-) después de 18 meses de tratamiento con HBIg, ninguno de los pacientes presentó recidiva de la infección después de una mediana de seguimiento de 41 (31-85) meses a pesar de que sólo 4/17 pacientes alcanzaron niveles de anticuerpos > 100 UI/mL (11/17 > 10 UI/mL).

En los trabajos de Albeniz y cols.⁴⁷ y Stärkel y cols.⁶⁴ con una estrategia parecida obtuvieron resultados similares. Tampoco se produjo recidiva ninguno de los 17 pacientes del estudio de Angelico y cols.⁶⁵, aunque en lo que se refiere a pacientes respondedores a la vacunación los resultados fueron peores que en los estudios anteriores (sólo 2/17 pacientes alcanzaron niveles de anticuerpos > 100 UI/mL, 3/17 > 10 UI/mL). Una nueva estrategia de vacunación es la ensayada por Bienze y cols.⁶⁶ en un estudio en fase I con 20 pacientes a los que se les había administrado desde el inicio del TOH entre 500-1.500 UI de HBIg i.v. cada 2-6 semanas para mantener los niveles de anti-HBs > 100 UI/mL. A estos pacientes se les vacunó con dosis repetidas de la vacuna recombinante VHB formulada con *3-deacylated monophosphoril lipid A* y *Quillaja saponaria* al mismo tiempo que seguían recibiendo idénticas dosis de HBIg; alcanzaron niveles de anti-HBs > 500 UI/mL 16/20 pacientes, a los que se les suspendió el tratamiento con HBIg. Después de una mediana de seguimiento de 13,5 (6-22) meses todos los pacientes se mantuvieron con niveles de anti-HBs > 80 UI/mL. La vacunación post-TOH parece una alternativa muy prometedora ya que permitiría reducir en gran medida el coste de la profilaxis, pero teniendo en cuenta que se trata de pacientes inmunodeprimidos y que los datos proceden de estudios con pocos pacientes, es necesario que se investigue más al respecto antes de incorporar esta estrategia a la práctica diaria.

PROFILAXIS DE RECIDIVA EN PACIENTES QUE RECIBEN UN HÍGADO DE UN PACIENTE ANTIHBc+

La escasez de donaciones de hígados ha llevado a considerar la utilización de hígados procedentes de pacientes antiHBc+. Se ha comprobado que estos hígados pueden ser utilizados con éxito en pacientes que reciben profilaxis con HBIG+ lamivudina o con lamivudina en monoterapia⁶⁷⁻⁷⁴.

Para minimizar el elevado coste de las HBIG, los hígados antiHBc+ deben destinarse para pacientes HBsAg+. En el caso de que estos hígados se destinen a receptores HBsAg-, la lamivudina es una alternativa costo-efectiva; si el receptor es antiHBc- y anti-HBs- el riesgo de infección por el VHB es más alto por lo que podría beneficiarse de la profilaxis con lamivudina y HBIG⁷².

NUEVOS FÁRMACOS ANTIVIRALES

Entecavir es un inhibidor específico de la DNA VHB polimerasa activo frente a las cepas salvajes y resistentes a lamivudina del VHB que ha sido recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Su papel en los pacientes candidatos o sometidos a TOH aún no está establecido ni en monoterapia ni en terapia combinada. Como quiera que sea, los datos en el tratamiento de la hepatitis B crónica muestran que en pacientes *naïve* a análogos de nucleósido la reducción de la carga viral con entecavir es superior que con lamivudina⁷⁵ y en pacientes con hepatitis B crónica y resistencia a lamivudina también ha demostrado una respuesta superior a esta (reducción de la carga viral, normalización de las transaminasas y mejora histológica)⁷⁶. Estos datos unidos a que presenta un mejor perfil de seguridad sitúan a entecavir como un fármaco prometedor para los pacientes candidatos a TOH.

Telivudina, clevudina, alamifovir, remofovir son nuevos fármacos con actividad frente a cepas del VHB resis-

tentes a lamivudina pero aún se encuentra en fases tempranas de investigación.

Aunque son necesarios estudios que lo demuestren, probablemente la utilización de los nuevos fármacos antivirales solos o asociados permita reducir la dosis de HBIG o suspenderla después de un periodo más o menos corto, o incluso no tener que utilizarlas.

En conclusión, la utilización de dosis bajas de HBIG (i.v. seguido de i.m. desde la fase anhepática) y lamivudina en pacientes trasplantados con bajo riesgo de recidiva (sin marcadores de replicación viral activa en el momento del TOH), permite una alta eficacia profiláctica comparable a las dosis altas por vía i.v. en la prevención de recidiva por el VHB con una considerable reducción de los costes.

Los resultados de los trabajos revisados parecen sugerir que el tratamiento con HBIG podría ser suspendido para continuar con lamivudina en monoterapia en aquellos pacientes que hayan recibido profilaxis durante varios meses, que no hayan tenido replicación viral activa en el momento del TOH y en los que el DN VHB determinado por PCR sea negativo antes de suspender la HBIG.

Las nuevas estrategias de vacunación post-TOH parecen una alternativa muy prometedora ya que permitiría reducir en gran medida el coste de la profilaxis. Teniendo en cuenta que se trata de pacientes inmunodeprimidos y que los datos proceden de estudios con pocos pacientes, es necesario que se investigue más al respecto antes de incorporar estas estrategias a la práctica diaria.

En la actualidad aún no se ha establecido la dosis, la vía de administración, la duración del tratamiento con HBIG y los niveles de anti-HBs buscados en función del tiempo post-TOH que resultan más costo-efectivas. No existe un protocolo uniforme de profilaxis entre los diferentes grupos de TOH, razón por la que existe una gran variabilidad en la práctica clínica, incluso dentro del mismo país. Sería necesario disponer de datos suficientes que correlacionen dosis y eficacia para establecer la dosificación más costo-efectiva y reducir esta variabilidad.

Bibliografía

- Samuel D, Feray C, Bismuth H. Hepatitis viruses and liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9-10: S335-41.
- European Liver Transplant Registry-ELTR. Registry for the European Liver Transplant Association. Data analysis, [05/1968-12/2004]. Available at: www.eltr.org
- O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, Daniels HM, Donaldson PT, Tan KT, et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol* 1992; 14: 104-11.
- Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (2). *N Engl J Med* 1989; 321: 1092-9.
- Müller R, Samuel D, Fassati LR, Benhamou JP, Bismuth H, Alexander GJ. EUROHEP Consensus Report on the management of liver transplantation for hepatitis B virus infection. European Concerted Action on Viral Hepatitis. *J Hepatol* 1994; 21: 1140-3.
- Mohanty SR, Cotler SJ. Management of hepatitis B in liver transplant patients. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 58-63.
- Roche B, Samuel D. Evolving strategies to prevent HBV recurrence. *Liver Transpl* 2004; 10 (Supl. 2): S74-85.
- Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pommier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207-10.
- Lo CM, Cheung ST, Lai CL, Liu CL, Ng IO, Euen MF, et al. Liver transplantation in Asian patients with chronic hepatitis B using lamivudine prophylaxis. *Ann Surg* 2001; 233: 276-81.
- Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33: 424-32.

11. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: A comparative study using a matched untreated cohort. *Hepatology* 2001; 34: 411-6.
12. Seehofer D, Rayes N, Naumann U, Neuhaus R, Müller AR, Tullius SG, et al. Preoperative antiviral treatment and postoperative prophylaxis in HBV-DNA positive patients undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1381-5.
13. Rosenau J, Bahr M, Tillmann HL, Trautwein C, Klempnauer J, Manns MP, et al. Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation. Possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for infection. *J Hepatol* 2001; 34: 895-902.
14. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001; 34: 903-10.
15. Fontana R, Keeffe E, Carey W, Fried M, Reddy R, Kowdley KV, et al. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl* 2002; 8: 433-9.
16. Andreone P, Biselli M, Gramenzi A, Ursaro C, Morelli MC, Sama C, et al. Efficacy of lamivudine therapy for advanced liver disease in patients with pre-coe mutant hepatitis B virus infection awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 1119-24.
17. Fontana R, Hann H, Perrillo R, Vierling JM, Wight T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterol* 2002; 123: 719-27.
18. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000; 33: 301-7.
19. Kapoor D, Gupta RC, Wakil SM, Kazim SN, Kaul A, Agarwal SR, et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 308-12.
20. Ling R, Mutimer D, Ahmed M, Boxall EH, Elias E, Dusheiko GM, et al. Selection of mutations in the hepatitis B virus polymerase during therapy of transplant recipients with lamivudine. *Hepatology* 1996; 24: 711-3.
21. Anna SF. Prevention of recurrent hepatitis B post-liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: S67-S73.
22. Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir Dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistance chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126: 91-101.
23. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir Dipivoxil therapy for lamivudine-resistance hepatitis B pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38: 1419-27.
24. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir Dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004; 126: 81-90.
25. Xiong S, Yang H, Westland CE. Resistance surveillance of HBeAg-chronic hepatitis B patients treated for two years with Adefovir Dipivoxil. *J Hepatol* 2003; (Supl. 2): 182A.
26. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1212-5.
27. Steinmuller T, Seehofer D, Rayes N, Muller AR, Settmacher U, Jonas S, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 1528-35.
28. Mutimer D, Dusheiko G, Barrett C, Grellier L, Ahmed L, Anschuetz G, et al. Lamivudine without HBIG for prevention of graft reinfection by hepatitis B: Long-term follow-up. *Transplantation* 2000; 70: 809-15.
29. Malkan G, Catral M, Humar A, Al Asghar H, Greig PD, Hemming AW, et al. Lamivudine for hepatitis B in liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1403-7.
30. Lo CM, Liu CL, Lau GK, Chan SC, Ng IO, Fan ST. Liver transplantation for chronic hepatitis B with lamivudine-resistant YMDD mutant using add-on adefovir dipivoxil plus lamivudine. *Liver Transp* 2005; 11: 807-13.
31. Herreros de Tejada A, Moreno JM, Rubio E, Portero F, Azorín F, López Monclus J, et al. Adefovir dipivoxil therapy in liver transplant recipients with lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Transplant Proc* 2005; 37: 1507-8.
32. Marzano A, Lampertico P, Mazzaferro V, Carenzi S, Vigano M, Romito R, et al. Prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in carriers of lamivudine-resistant mutants. *Liver Transp* 2005; 11: 532-8.
33. Shouval D, Samuel D. Hepatitis immune globulin to prevent HBV graft reinfection following liver transplantation: A concise review. *Hepatology* 2000; 32: 1189-95.
34. Sawyer RG, McGory RW, Gaffey MJ, McCullough CC, Shephard BL, Houlgrave CW, et al. Improved clinical outcomes with liver transplantation for hepatitis B-induced chronic liver failure using passive immunization. *Ann Surg* 1998; 227: 841-50.
35. Müller R, Gubernatis G, Farle M, Niehoff G, Klein H, Wittekind C, et al. Liver transplantation in HBs antigen (HBsAg) carriers. Prevention of hepatitis B virus (HBV) recurrence by passive immunization. *J Hepatol* 1991; 13: 90-6.
36. Samuel D, Müller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-7.
37. Gugenheim J, Baldini E, Ouzan D, Mouiel J. Absence of initial viral replication and long-term high dose immunoglobulin administration improve results of hepatitis B virus recurrence prophylaxis after liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 517-8.
38. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998; 28: 585-9.
39. Roche B, Feray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti HBs passive immunoprophylaxis. *Hepatology* 2003; 38: 86-95.
40. Han SH, Ofman J, Holt C, King K, Kunder G, Chen P, et al. An efficacy and cost-effectiveness analysis of combination hepatitis B immune globulin and lamivudine to prevent recurrent hepatitis B after orthotopic liver transplantation compared with hepatitis B immune globulin monotherapy. *Liver Transpl* 2001; 6: 741-8.
41. Honaker MR, Shokouh-Amiri MH, Vera SR, Allowai RR, Grewal HP, Hardinger KL, et al. Evolving experience of hepatitis B virus prophylaxis in liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 137-43.
42. Yao FY, Osorio RW, Roberts JP, Poorlad FF, Briceno MM, García-Kennedy R, et al. Intramuscular hepatitis B immune globuline combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 491-6.
43. Yoshida EM, Erb SR, Partovi N, Scudamore CH, Chung SW, Frighetto L, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune globuline. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 520-5.
44. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, Crawford DH, Harley H. Combination low-dose hepatitis B immune globuline and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post-transplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6: 429-33.
45. McCaughan GW, Spencer J, Koorey D, Bowden S, Bartholomeusz A, Littlejohn M, et al. Lamivudine therapy in patients undergoing liver transplantation for hepatitis B virus pre-coe mutant-associated infection: high resistance rates in treatment of recurrence but universal prevention if used as prophylaxis with very low dose hepatitis B immune globuline. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 512-9.
46. Han SH, Martin P, Edelstein M, Hu R, Kunder G, Holt C, et al. Conversion from intravenous to intramuscular hepatitis B immune globuline in combination with lamivudine is safe and cost-effective in patients receiving long-term prophylaxis to prevent hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 182-7.
47. Albéniz E, Barcena R, Oton E, Mateo M, García M, de Vicente E, et al. Use of combined treatment of hepatitis B immune globuline and lamivudine as prevention of hepatitis B virus recurrence in liver allograft. *Transplant Proc* 2003; 35: 1844-5.
48. Karasu Z, Ozacar T, Akyildiz M, Demirbas T, Arikian C, Kobat A, et

- al. Low-dose hepatitis B immune globuline and higher-dose lamivudine combination to prevent hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Antivir Ther* 2004; 9: 921-7.
49. Ferretti G, Merli M, Ginanni Corradini S, Callejón V, Tanzilli P, Masini A, et al. Low-dose intramuscular hepatitis B immune globuline and lamivudine for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 535-8.
50. Alonso I, Herreros de Tejada A, Moreno JM, Rubio E, Lucena JL, De la Revilla J, et al. Effectiveness of low-dose intramuscular anti-VHB immune globuline in the prophylaxis of viral B hepatitis B reinfection after liver transplantation: Preliminary report. *Transplant Proc* 2003; 35: 1850-1.
51. McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, Stevenson WC, McCullough CS, Dickson, et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation* 1996; 61: 1358-64.
52. Terrault NA, Zhou S, Combs C, Hahn JA, Lake JR, Roberts JP, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobuline. *Hepatology* 1996; 24: 1327-33.
53. Ishitani M, McGory R, Dickson R, Caldwell S, Bickston S, McCullough C, et al. Retransplantation of patients with severe posttransplant hepatitis B in the first allograft. *Transplantation* 1997; 64: 410-4.
54. Terrault NA, Zhou S, McGory RW, Pruett TL, Lake JR, Roberts JP, et al. Incidence and clinical consequences of surface and polymerase gene mutation in liver transplant recipients on hepatitis B immunoglobuline. *Hepatology* 1998; 28: 555-61.
55. Ghany MG, Ayola B, Villamil FG, Gish RG, Rojder S, Vierling JM, et al. Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globuline prophylaxis. *Hepatology* 1998; 27: 213-22.
56. Krüger M. European hepatitis B immunoglobuline trials: Prevention of recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Clin Transplantation* 2000; 14: 14-9.
57. Burbach GJ, Bienzle U, Neuhaus R, Hopf U, Metzger WG, Pratschke J, et al. Intravenous or intramuscular anti-HBs immunoglobuline for the prevention of hepatitis B reinfection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 478-80.
58. Naoumov NV, Lopes AR, Burra P, Caccamo L, Iemmolo RM, de Man RA, et al. Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobuline for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 888-94.
59. Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, González A, Miras M, et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globuline (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 38: 811-7.
60. Dodson SF, de Vera ME, Bonham CA, Geller DA, Rakela J, Fung JJ, et al. Lamivudine after hepatitis B immune globuline is effective in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 434-9.
61. Terrault NA, Wright TL, Roberts JP. Combined short-term hepatitis B immunoglobuline and long-term lamivudine versus hepatitis B immunoglobuline monotherapy as hepatitis B virus prophylaxis in liver transplant recipients. *Hepatology* 1998; 28: 389A.
62. Liaw YF. Results of lamivudine in Asian Trials. *Proceedings of EASL International Consensus Conference on Hepatitis B*; 2002. 13-14 September, Geneva, Switzerland.
63. Sánchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, Costa J, Mas A, Navasa M, et al. Hepatitis B immunoglobuline discontinuation followed by hepatitis B vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2003; 31: 496-501.
64. Stärkel P, Stoffel M, Lerut J, Horsmans. Response to an experimental HBV vaccine permits withdrawal of HBIG prophylaxis in fulminant and selected chronic HBV-infected liver graft recipients. *Liver Transpl* 2005; 11: 1228-34.
65. Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, Petrolati A, Araco A, Zazza S, et al. Failure of reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 176-81.
66. Bienzle U, Gunther M, Neuhaus R, Neuhaus P. Successful hepatitis B vaccination in patients who underwent transplantation for hepatitis B virus-related cirrhosis: preliminary results. *Liver Transpl* 2002; 8: 562-4.
67. Saab S, Chang AJ, Comulada S, Geevarghese SK, Anselmo RD, Durazo F, et al. Outcomes of hepatitis C and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 1053-61.
68. Fàbrega E, García-Suárez C, Guerra A, Orive A, Casafont F, Crespo J, et al. Liver transplantation with allografts from hepatitis B core antibody-positive donors: A new approach. *Liver Transpl* 2003; 9: 916-20.
69. Yu AS, Vierling JM, Colquhoun SD, Arnaout WS, Chan CK, Khanafshar E, et al. Transmission of hepatitis B infection from hepatitis B core hepatitis B core positive liver allografts is prevented by lamivudine therapy. *Liver Transpl* 2001; 7: 513-7.
70. Holt D, Thomas R, Van Thiel D, Brems JJ. Use of hepatitis B core antibody-positive donors in orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 2002; 137: 572-6.
71. Dodson SF. Prevention of the novo hepatitis B infection after liver transplantation with allografts from hepatitis B core antibody positive donors. *Clin Transplant* 2000; 14 (Supl. 2): S20-4.
72. Muñoz SJ. Use of hepatitis B core-positive donors for liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8 (10 Supl. 1): S82-7.
73. Joya-Vázquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, Demetris AJ, et al. Impact of anti-hepatitis BC-positive grafts on the outcome of liver transplantation or HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002; 73: 1598-602.
74. Holt D, Thomas R, Van Thiel D, Brems JJ. Use of hepatitis B core antibody-positive donors in orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 2002; 137: 572-5.
75. Rosmawati M, Schiff E, Parana R. Entecavir is superior to lamivudine at reducing HVB DNA in patients with chronic hepatitis B regardless of baseline alanine aminotransferase levels. *Hepatology* 2004; 40 (Supl. 1): 656A.
76. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J. Entecavir is superior to continued lamivudine for the treatment of lamivudine-refractory, HBeAg + chronic hepatitis B: Results of phase II Study ETV-026. *Hepatology* 2004; 40 (Supl. 1): 664A.