



Departamento de Medicina

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y ABIERTO PARA
EVALUAR LA EFICACIA DE DOS PAUTAS DE VACUNACIÓN
FRENTA AL VIRUS DE LA HEPATITIS B
EN PACIENTES CIRRÓTICOS CANDIDATOS
POTENCIALES A TRASPLANTE HEPÁTICO**

Álvaro Giráldez Gallego

2020

En la elaboración de este trabajo se han cumplido con el deber de no incurrir en fraude académico ni en desviaciones en el ejercicio de la investigación, en particular, evitando el plagio y respetando los derechos derivados de la propiedad intelectual e industrial, según se establece en las normas en vigor y en los códigos de buenas prácticas por los que se rige la Universidad de Sevilla.

El texto del presente documento ha sido evaluado por la herramienta antiplagio *Turnitin*, con licencia para la Universidad de Sevilla, encontrando, en el análisis de originalidad, un índice de similitud únicamente del 11%, tras aplicar los filtros de exclusión de citas y bibliografía y de aquellas fuentes con menos de quince palabras.

A mi esposa.

AGRADECIMIENTOS

A todos mis compañeros del Hospital Universitario Virgen del Rocío, especialmente a: José Manuel Sousa y María Teresa Ferrer, de Hepatología, por su tenacidad y entusiasmo; Raquel Valencia, Áurea Morillo y Celia Salamanca, de Medicina Preventiva, por su dinamismo y esmero; Trinidad Desongles, de Farmacia Hospitalaria, por su disponibilidad y tesón constantes, y; Juan Manuel Praena, de Bioestadística, por sus sabios consejos.

A los compañeros de nuestro grupo de investigación, María Cuaresma, Ricardo Ruiz y Elisa Rodríguez, por su diligencia, generosidad e íntima implicación en el desarrollo de esta tesis.

A Diana Giráldez, por sus aportaciones estéticas en la confección de algunos de los gráficos de esta tesis.

A José Antonio Lepe y a Carmen Lozano, de Microbiología, por su ayuda en la obtención de la documentación que certifica la calidad de los instrumentos de laboratorio empleados en la obtención de muchos de los datos y parámetros que se muestran en este trabajo.

Al Dr. Juan Manuel Pascasio, un ejemplo de valentía y honestidad, por enseñarme con rigor y, a la vez, con la cercanía de un amigo.

Al Dr. Antonio Grilo, por su inquietud investigadora y dedicación profesional.

A mis padres, quienes me enseñaron, con su ejemplo, el valor de lo que se consigue con esfuerzo, por su apoyo constante en todos los aspectos de mi vida.

RESUMEN

Los pacientes con enfermedad hepática deben ser vacunados frente a la hepatitis B tan pronto como sea posible. Es preciso, asimismo, asegurar que la vacunación ha sido exitosa: un título postvacunal de *antiHBs* mayor o igual a 10 mUI/ml se considera protector. En el contexto del trasplante hepático, se puede adquirir, además, una infección *de novo* por el virus de la hepatitis B, situación habitualmente relacionada con el empleo de órganos procedentes de donantes *antiHBc* positivos. De nuevo, el estado serológico del receptor se relaciona con el riesgo de desarrollar esta entidad.

En pacientes con cirrosis los regímenes empleados en la inmunización frente al virus de la hepatitis B han sido muy variados (incluyendo pautas intensificadas y/o recuerdos postvacunales) pero generalmente con tasas de respuesta deficientes, muy vinculadas con la progresión de la enfermedad hepática. Varias guías de práctica clínica recomiendan programas con tres dosis de 40 µg administradas según régimen 0-1-2 meses (pauta estándar de vacunación). En los pacientes no respondedores (la mayoría) una cuarta dosis similar administrada como refuerzo aumentaría un 24% la tasa de repuesta, mientras que la repetición de una tanda completa, similar a la original, podría llegar a hacerlo en hasta un 50%.

El objetivo principal de nuestro estudio fue comparar la eficacia de dos pautas de revacunación frente al virus de la hepatitis B, con dosis de 40 µg, en pacientes con cirrosis y no respondedores a una vacunación estándar previa: a) una cuarta dosis, administrada al sexto mes (pauta clásica); b) la repetición de una nueva tanda, similar, de tres dosis (pauta experimental). El objetivo secundario fue identificar otros factores relacionados de forma independiente con la respuesta a la revacunación.

Se realizó un ensayo clínico abierto, unicéntrico, fase III, en pacientes cirróticos potenciales candidatos a trasplante hepático. La aleatorización fue simple, en proporción 1:1. La respuesta se consideró positiva si el título de *antiHBs*, medido a los 35±5 días de la última dosis, era igual o superior a 10 mUI/ml, comparándose el grupo control (brazo A: una cuarta dosis al sexto mes) con el experimental (brazo B: tres dosis adicionales). Se incluyeron 120 pacientes, 60 en cada brazo, de los que 95 terminaron el estudio (46 en el brazo A y 49 en el brazo B).

Los pacientes eran mayoritariamente varones (75%) con una edad media de 56,7 años. La etiología predominante fue el alcohol (67,5%) y la enfermedad estaba descompensada en un 72,5% de los casos. Todas las características basales se distribuyeron de manera similar entre las dos ramas de tratamiento, tanto en el total de la muestra como en el análisis de los pacientes que sí terminaron el estudio.

En el análisis por intención de tratamiento, un 25% respondieron con la pauta clásica y un 46,7% con la pauta experimental: OR 2,625 (IC 95%: 1,211-5,691); p=0,013. En el análisis por protocolo, la respuesta fue del 32,6% en el brazo A y del 57,1% en el brazo B: OR 2,756 (IC 95%: 1,193-6,362); p=0,016. En los pacientes respondedores, los títulos de *antiHBs* fueron significativamente más altos en el grupo experimental (98 [24-326] mUI/ml) que en el grupo control (27 [20-92] mUI/ml); p=0,041.

Se encontró una tendencia hacia una mejor tasa de respuesta con la pauta experimental que con la pauta de referencia en pacientes compensados (66,7% versus 40%; OR 3,000 [IC 95%: 0,722-12,460]; p=0,126) o descompensados (38,1% versus 20%; OR 2,462 [IC 95%: 0,943-6,428]; p=0,062) y en el estadio B-C de *Child* (31,4% versus 19,4%; OR 1,910 [IC 95%: 0,610-5,981]; p=0,263). Para el estadio A de *Child* la diferencia en la tasa de respuesta encontrada a favor de la pauta experimental (68% versus 31%) adquirió, además, significación estadística: OR 4,722 [IC 95%: 1,494-14,930]; p=0,007). Estos resultados discurrieron de forma paralela en el análisis por intención de tratamiento y por protocolo.

La seguridad de la pauta experimental fue similar a la de la pauta clásica. En ambos casos, los acontecimientos adversos se relacionaron con la gravedad de la enfermedad hepática y con el periodo de observación de cada régimen, y no con la pauta de vacunación empleada.

En conjunto, los factores que se asociaron a la respuesta no fueron los clásicamente descritos en población general, sino aquéllos que informaban sobre la gravedad de la hepatopatía, cada uno de ellos desde una perspectiva diferente. En el análisis multivariante se demostró que la pauta asignada (OR 3,321 [IC 95%: 1,452-7,597]; p=0,004), las cifras de albúmina (OR 2,386 [IC 95%: 1,148-4,957]; p=0,020) y los valores de creatinina (OR 0,148 [IC 95%: 0,025-0,890]; p=0,037) se relacionaban de forma independiente con la respuesta, reproduciéndose estos resultados tanto en el análisis por intención de tratamiento como en el efectuado por protocolo.

En conclusión, nuestro ensayo clínico aleatorizado demuestra que la revacunación con tres dosis de 40 µg según calendario 0-1-2 meses, en pacientes cirróticos potenciales candidatos a trasplante hepático, previamente no respondedores a una pauta similar, es superior a un refuerzo aislado, realizado con una dosis semejante. Esta superioridad se pone de manifiesto en todos los posibles escenarios de gravedad de la enfermedad. No obstante, la respuesta fue claramente dependiente de la función hepática, para ambas pautas, lo que pone de manifiesto la importancia de iniciar la vacunación frente al virus de la hepatitis B en estadios precoces de la enfermedad.

ÍNDICE	Página
1. INTRODUCCIÓN	6-29
1.1. Estructura y ciclo replicativo del virus de la hepatitis B	6
1.2. Epidemiología	8
1.3. Marcadores serológicos de la hepatitis B	10
1.4. Inmunidad frente a la infección y riesgo de cronificación	12
1.5. Factores de riesgo, necesidad de cribado y riesgo de reactivación	13
1.6. Vacunación	16
1.7. Cirrosis y valoración de la gravedad del enfermo hepático	20
1.8. Infecciones en la cirrosis	24
1.9. Trasplante hepático	25
1.10. La hepatitis B <i>de novo</i>	26
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	30-33
3. OBJETIVOS	34
3.1. Objetivo principal	34
3.2. Objetivo secundario	34
4. DISEÑO: PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	35-55
4.1. Tipo de estudio	35
4.2. Ámbito del estudio	35
4.3. Cálculo del tamaño muestral	35
4.4. Criterios de inclusión	36
4.5. Criterios de exclusión	36
4.6. Criterios de retirada	37

4.7. Descripción de la intervención, unidad de análisis e instrumento de medida	37
4.8. Protocolo de seguimiento de los pacientes	39
4.9. Variables incluidas en el estudio	43
4.10. Análisis estadístico	47
4.11. Seguridad	48-53
4.11.1. Variables de seguridad	48
4.11.2. Evaluación de la seguridad	48
4.11.3. Definiciones	49
4.11.4. Notificación	50
4.11.5. Manejo clínico de la toxicidad	52
4.11.6. Discontinuación del estudio	53
4.12. Aspectos éticos y regulatorios	54-55
4.12.1. Consentimiento informado	54
4.12.2. Protección de datos	55
5. RESULTADOS	56-104
5.1. Análisis descriptivo	56-69
5.1.1. Flujo de pacientes	56
5.1.2. Características basales	57-69
5.1.2.1. Comparación entre subgrupos	60
5.2. Eficacia según brazo de intervención	70-74
5.2.1. Análisis por intención de tratamiento	70
5.2.2. Análisis por protocolo	71
5.3. Factores asociados con la eficacia	75-98
5.3.1. Análisis descriptivo	75
5.3.2. Análisis univariante y multivariante	79

5.4. Análisis de seguridad	99-104
6. DISCUSIÓN	105-113
7. CONCLUSIONES	114
8. GLOSARIO DE ABREVIATURAS	115-117
9. BIBLIOGRAFÍA	118-135
10. ANEXOS	136-231

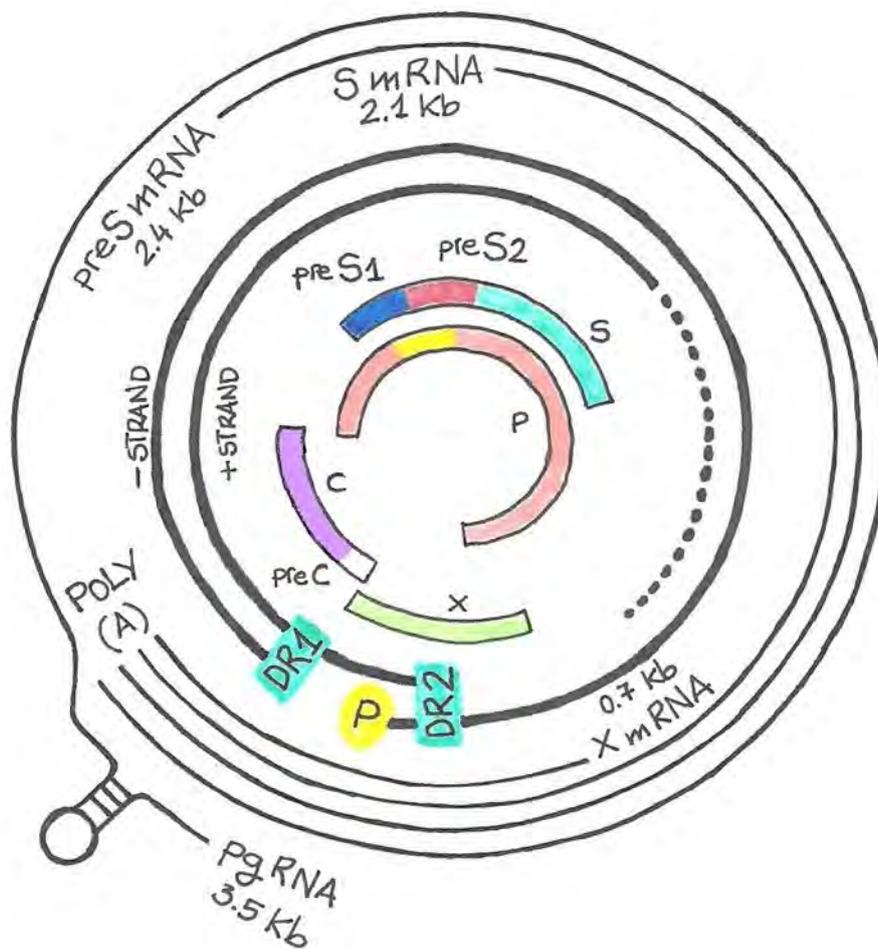
1. INTRODUCCIÓN

1.1. Estructura y ciclo replicativo del virus de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) humano pertenece a la familia *Hepadnaviridae*; se trata de un virus fundamentalmente hepatotrofo, pequeño (3,2 kilobases), con ácido desoxirribonucleico (ADN) envuelto. Presenta, simultáneamente, dos características muy peculiares: una alta capacidad replicativa (pudiendo llegar a producir hasta un billón de viriones diarios) y, una escasa (casi nula) capacidad reparativa.

En el huésped, su replicación y ensamblaje se produce de forma exclusiva en los hepatocitos y los viriones resultantes son liberados de forma no citopática vía secreción celular. Su genoma está organizado de forma extremadamente compacta (**Figura I.A**).

Figura I.A. Organización del genoma y mecanismos de traducción de las proteínas virales. Adaptado de *Tong & Revill*². Gráfico cortesía de Diana Giráldez.

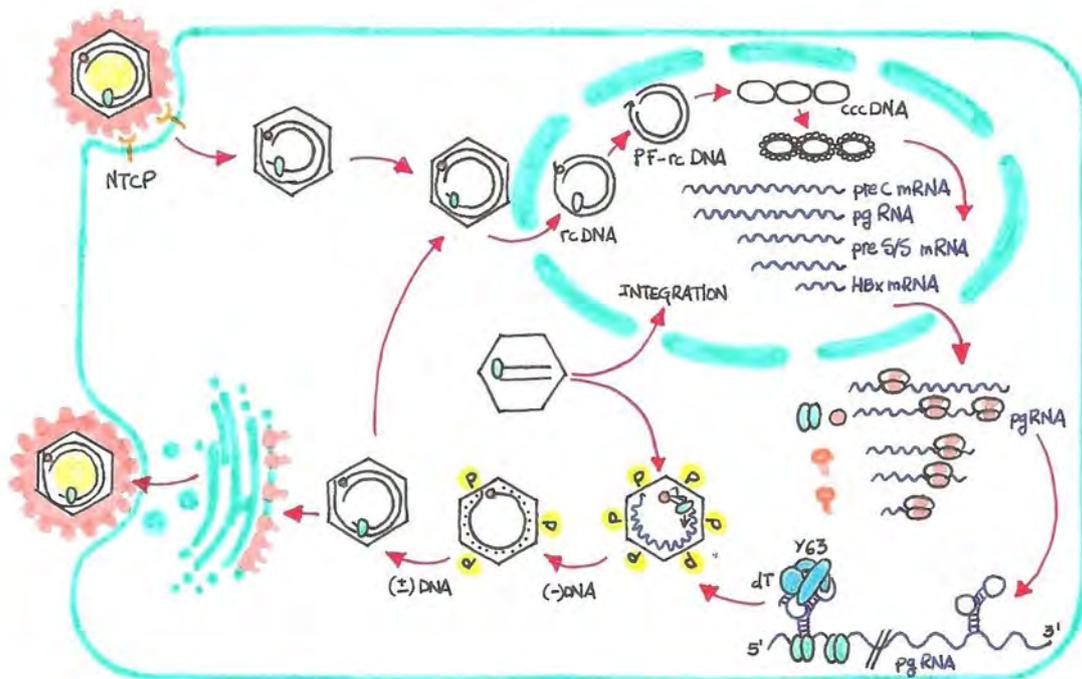


El ADN viral, parcialmente bicatenario, presenta cuatro marcos de lectura abiertos, de los que se codifican siete proteínas:

- una proteína secretada de forma dimérica: el *HBeAg* (*hepatitis B e antigen*);
- el antígeno del núcleo del VHB, la proteína de la cápside viral;
- la proteína replicativa (ADN-VHB polimerasa), con actividad transcriptasa inversa, responsable última de la replicación viral;
- tres glicoproteínas de la envoltura -proteínas de superficie-, grande, mediana y pequeña, respectivamente: *PreS1/PreS2/HBsAg* (*hepatitis B surface antigen*), y;
- un regulador de la transcripción, necesario para que se desarrolle el inicio de la infección^{1,2}.

Los viriones del VHB penetran en la célula desprendiéndose de sus envolturas (**Figura I.B**). Tras la captación viral en los hepatocitos, la cápside es transportada al núcleo para liberar el ADN bicatenario, que se inserta en el genoma del hepatocito y se convierte en ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc), que es envuelto por histonas, constituyéndose una estructura episomal, como un minicromosoma, perenne, que persistirá hasta la muerte del hepatocito. El ADNccc sirve de molde de transcripción para la producción de todas las proteínas virales³.

Figura I.B. Ciclo vital del virus de la hepatitis B. Adaptado de *Tong & Revill*². Gráfico cortesía de Diana Giráldez.



Además de la codificación, el ADNccc constituye la base para la producción de ácido ribonucleico (ARN) mensajero pregenómico. Este ARN saldrá del núcleo y será encapsulado junto con algunas otras proteínas virales. En el interior de esta estructura incipiente, dentro de la cápside, el ARN se transcribirá a la inversa, formándose un nuevo ADN bicatenario. Esta curiosa estrategia de replicación es una característica única y distintiva del VHB: un virus ADN que se sirve de una transcriptasa inversa.

Este virión producido *de novo* (ADN contenido en la cápside) es reciclado desde el citoplasma y entra de nuevo en el núcleo (infección intracelular), manteniéndose así el reservorio de ADNccc. También puede ser envuelto (por el *HBsAg*) y ser secretado a través del retículo endoplasmático, saliendo de la célula al torrente sanguíneo en forma de partículas completas (de 42 nanómetros de diámetro), ya infectivas. Las células infectadas también producen y secretan partículas esféricas o filamentosas no infectivas (subvirus), de 22 nanómetros, como el *HBeAg* y el *HBsAg*, proteínas virales detectables en sangre¹.

La integración (aleatoria) del genoma viral en el del huésped es el aspecto más importante de la replicación viral. Desde el punto de la enfermedad, la transformación hepatocitaria (consecuente a esta integración) es, además, el mecanismo patogénico más relevante⁴.

1.2. Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud estima que existen unos 2.000 millones de portadores del *HBsAg*, de los que unos 350-400 millones presenta una enfermedad crónica: la prevalencia estimada es, pues, algo superior al 5% de la población mundial⁵. A pesar de su distribución universal, hay una amplia variabilidad regional con respecto a la prevalencia; clásicamente se han considerado áreas de endemidad baja (<2%), media (2-8%) y alta (>8%)^{6,7}. Las zonas de alta endemidad son, básicamente, el continente asiático y el África Subsahariana.

En el mundo desarrollado, donde la endemidad es baja, la mayor prevalencia de enfermedad se concentra en poblaciones que provienen de países de prevalencia superior y en aquellos con factores de riesgo específicos^{8,9}. En los Estados Unidos, por ejemplo, la mayoría de los niños y adultos con hepatitis B son inmigrantes, tienen padres inmigrantes o se expusieron al virus a través de otros contactos familiares cercanos^{10,11}. El VHB se puede transmitir por exposición perinatal, percutánea y sexual y por un contacto cercano entre personas (presumiblemente a través de heridas, sobre todo entre niños de áreas de muy alta endemidad)¹². En áreas de alta prevalencia la transmisión perinatal es la causa más importante de infección crónica^{13,14}. Esta vía de transmisión también es posible en países de baja endemidad pero se concentra en

recién nacidos de madres positivas para el VHB en los que hay incumplimiento de las medidas de inmunoprofilaxis establecida en el momento del nacimiento^{10,11}.

La vacunación universal, la efectividad de los tratamientos antivirales y las mejoras socioeconómicas están logrando disminuir la prevalencia de hepatitis B en áreas de alta endemicidad¹⁵. En países desarrollados ha sucedido lo mismo. En Estados Unidos, la tasa de infecciones nuevas por el virus B cayó notablemente entre 1990 y 2014. Esta disminución es atribuible, sobre todo, a la cohorte de niños nacidos a partir de 1991, fecha en la que se estableció inicialmente la recomendación de vacunar de rutina a todos los recién nacidos. A partir del año 2000 la notificación de casos de infección por el VHB se redujo desde 8.036 hasta 3.218 en 2016. Sin embargo, a partir de 2014 se produjo un nuevo repunte de nuevas infecciones, probablemente como consecuencia del aumento en el uso de drogas inyectables¹⁶. Al mismo tiempo, los movimientos migratorios están modificando sustancialmente la prevalencia y la incidencia de la hepatitis B en áreas de Europa con teórica baja endemicidad, como consecuencia de la mayor prevalencia de *HBsAg* en inmigrantes y refugiados, con respecto a la población indígena^{17,18}. Por otra parte, el impacto de los programas de vacunación universal ha sido escaso a la hora de prevenir los nuevos casos de infección en poblaciones de alto riesgo^{16,19,20}. En consecuencia, la hepatitis B sigue siendo un problema de salud pública, a pesar de existir una vacuna útil y tratamientos muy eficaces. Otras medidas que están reduciendo la frecuencia de la infección por el VHB son el control sistemático de las donaciones de sangre, el cribado serológico de las gestantes en el tercer trimestre y las medidas preventivas sobre comportamientos de alto riesgo (material no desechable para el uso parenteral de drogas, relaciones sexuales de riesgo sin preservativo, exposición a tatuajes y *piercing* en condiciones no higiénicas o los denominados "procedimientos médicos invasivos en condiciones no seguras"). Es previsible que todas estas medidas disminuyan progresivamente el número de infectados por el VHB (de contagios en personas vulnerables) y, de ese modo, la carga de enfermedad secundaria (cirrosis descompensada y necesidad de trasplante).

España tradicionalmente se ha clasificado entre los países de endemicidad intermedia⁹. El Sistema Nacional de Salud introdujo la vacunación en el calendario obligatorio en la década de 1990 y, desde entonces, la incidencia de hepatitis B se ha reducido ostensiblemente. Un estudio realizado en Cataluña notificó un descenso de prevalencia de *antiHBc* (*hepatitis B core antibody*) y de *HBsAg* positivos desde el 15,6% y el 1,5%, en 1989, hasta el 8,7% y el 0,7%, en 2002, respectivamente²¹. En el año 2010 el Centro Europeo de Control y Prevención de Enfermedades aportó datos sobre la infección por VHB en España, aproximando la prevalencia de *HBsAg* positivos al 1-2%²². En estos datos queda reflejado, sólo en parte, el impacto de los movimientos migratorios acontecidos en la última década, procedentes de áreas de prevalencia no despreciable de la infección, como el Magreb y Europa del Este. Se estima que el número de inmigrantes ha aumentado hasta suponer en la actualidad un 12,2% aproximadamente

de la población total de nuestro país; de estos inmigrantes, hasta un 25% podrían provenir de áreas de alta endemicidad. En cualquier caso, no se dispone de una fuente de información fiable para asegurar estos datos dado que el sistema de recogida de información del registro de Enfermedades de Declaración Obligatoria (que incluye la hepatitis B) ofrece una cobertura y validez sólo parcial. Los datos disponibles de 2010 recogen un total de 841 casos notificados, lo que supone una incidencia acumulada de casos sospechosos del orden de 1,8/100.000 habitantes-año²².

1.3. Marcadores serológicos de la hepatitis B

Una interpretación sencilla de los marcadores serológicos de la hepatitis B podría ser la siguiente (**Tabla I**)²³:

- *HBsAg*. Su presencia en un sujeto indica que dicha persona es infecciosa. Puede detectarse en niveles altos en suero durante la infección aguda o crónica. Es el antígeno usado para fabricar la vacuna contra la hepatitis B.

- *antiHBs (hepatitis B surface antibody)*. El sistema inmunitario normalmente produce anticuerpos contra el *HBsAg* como parte de la respuesta a la infección. La presencia de *antiHBs* generalmente se interpreta como indicativo de recuperación e inmunidad contra la infección por VHB. Los *antiHBs* también se desarrollan en una persona que ha sido vacunada con éxito frente a la hepatitis B.

- *antiHBc*. Aparecen al inicio de los síntomas en la hepatitis B aguda y persisten de por vida. La presencia de *antiHBc* indica una infección previa o en curso por el VHB, en un período de tiempo indefinido. La positividad de los anticuerpos de tipo inmunoglobulina (Ig) M indica habitualmente infección reciente (en los seis meses previos) y se interpretan, como norma, como marcadores de infección aguda. La vacunación contra el VHB no conduce a la positividad *antiHBc*.

- *HBeAg*. Su presencia indica replicación viral y que la persona infectada tiene niveles altos de VHB. El *HBeAg* se encuentra en el suero durante la hepatitis B aguda y puede encontrarse también en la hepatitis crónica.

- *antiHBe (hepatitis B e antibody)*. La conversión espontánea del *HBeAg* a *antiHBe*, un cambio conocido como seroconversión, constituye un factor predictivo del aclaramiento viral a largo plazo en pacientes que reciben tratamiento antiviral e indica niveles más bajos de VHB. El *antiHBe* es producido por el sistema inmunitario temporalmente durante una infección aguda o de manera consistente durante o después de una explosión en la replicación viral.

- ADN del VHB. La concentración del mismo se correlaciona con los niveles de partículas virales. Se puede detectar y cuantificar en el suero, mediante el ensayo de

reacción en cadena de la polimerasa (*PCR*, de sus siglas en inglés: *polymerase chain reaction*). Los ensayos comerciales actuales son capaces de detectar niveles tan bajos como de 10 UI/ml.

Tabla I. Marcadores serológicos de la infección por el VHB

	<i>HBsAg</i>	<i>antiHBs</i>	<i>antiHBc</i>
Infección crónica ¹	+	-	+
Infección aguda ¹	+	-	+(Ig M)
Infección resuelta ²	-	+	+
Inmunización (vacunación)	-	+	-
Susceptibilidad ³	-	-	-
<i>AntiHBc</i> aislado ⁴	-	-	+

¹ Estos pacientes deben ser derivados y atendidos al respecto de su enfermedad. ² En este caso la inmunidad se ha adquirido de forma natural; existe un teórico riesgo de reactivación de la infección y los pacientes deben ser asesorados al respecto. ³ Se trata de pacientes no infectados ni inmunizados, sin contacto previo con el virus: se les debe ofrecer vacunación. ⁴ La actuación en estos casos depende de la situación concreta (ver texto).

La interpretación de la positividad aislada para el *antiHBc* merece una consideración especial. En áreas de alta endemicidad, la explicación más verosímil es una exposición previa al virus (habitualmente en forma de hepatitis aguda). La mayor parte de estos pacientes se han recuperado de una infección por el VHB pero su título de *antiHBs* ha disminuido hasta niveles inferiores a los detectables. El problema es que el tiempo de contacto con el virus hasta que se eliminó el *HBsAg* puede haber sido hasta de varias décadas (infección crónica previa). Los pacientes que sólo tuvieron una infección aguda tienen un riesgo minúsculo de cirrosis y de carcinoma hepatocelular (CHC) pero en los pacientes que han sido portadores crónicos previos este riesgo sí existe y se podría comparar al que tienen los pacientes con infección crónica persistente con niveles indetectables de ADN viral, previamente denominados "portadores inactivos"²⁴⁻²⁶.

En ocasiones los pacientes *antiHBc* positivo aislado tiene niveles detectables de ADN del VHB (20-200 UI/ml). Esta "infección oculta" es más común en pacientes que provienen de áreas de alta prevalencia o si están coinfectados por el virus de la hepatitis

C (VHC) o por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)²⁷⁻³⁰. La infección oculta es extremadamente rara en pacientes *antiHBs* positivo. En cualquier caso, estos pacientes están en situación de riesgo de reactivar la infección en el contexto de tratamientos inmunosupresores o cuando se usan antivirales para la infección por el VHC. En este escenario, debe considerarse la monitorización de los niveles de ADN del VHB. Debido al riesgo de transmisión del VHB, la detección de *antiHBc* se realiza de forma rutinaria en donantes de sangre y, cuando es posible, en donantes de órganos²⁷.

Con menos frecuencia, en áreas de baja prevalencia y sin factores de riesgo, puede existir un resultado falso positivo para el *antiHBc*. Este fenómeno es extraordinario con las nuevas pruebas, más específicas, pero era relativamente común con los primeros test basados en inmunoensayos y radioinmunoanálisis³¹. En estos casos lo recomendable es repetir la determinación.

Por otra parte, el *antiHBc* puede ser el único marcador de infección por VHB durante la fase de ventana de la hepatitis aguda, en las que el único marcador positivo puede ser la fracción Ig M de los *antiHBc*^{23,27}. También se han descrito mutaciones del *HBsAg* que conducen a resultados falsos negativos para el antígeno de superficie²⁷. Estos pacientes tienen una verdadera infección por el VHB. Una última explicación es la transferencia pasiva de *antiHBc* a recién nacidos de madres con *HBsAg* positivo; en estos casos no es precisa ninguna acción específica.

1.4. Inmunidad frente a la infección y riesgo de cronificación

En las infecciones agudas que se resuelven, la respuesta inmunitaria innata y adaptativa frente al VHB es eficiente y oportuna. El aclaramiento viral implica la inducción de una reacción adaptativa robusta de células T que producen un efecto antiviral citolítico independiente, a través de la expresión de citoquinas. Al mismo tiempo, la inducción de células B produce anticuerpos neutralizantes, que previenen de la propagación del virus^{32,33}. El recambio de los hepatocitos resultante de la muerte de las células infectadas conduce a la dilución del ADNccc.

Cuando la infección se vuelve crónica, existe un deterioro progresivo en la función de los linfocitos T específicos contra el VHB. La infección crónica avanza a través de distintas fases de la enfermedad, muy dependientes de la edad del huésped³⁴. Se ha observado que los niños y los adultos jóvenes con infección crónica por VHB tienen un perfil inmunitario "menos comprometido" que el observado en pacientes mayores, desafiando el concepto de "tolerancia inmune"^{32,33}. Cuanto menor es la edad al contacto, mayor es el riesgo de desarrollar infección crónica. La susceptibilidad para la infección persistente o la capacidad inmunitaria de conseguir el aclaramiento viral probablemente estén influidas genéticamente³⁵.

El espectro de la enfermedad crónica es muy variable, y abarca desde el "portador inactivo" a pacientes con hepatitis crónica, cirrosis y CHC. Con respecto al riesgo de desarrollar una enfermedad crónica, es conocido que, tras la exposición aguda, la hepatitis B cronifica hasta en el 90% de los recién nacidos de madres VIH positivas, en el 25-30% de los menores de 5 años y tan sólo en el 5% de adultos³⁶⁻⁴⁰. Además, las personas inmunodeprimidas tienen más probabilidades de desarrollar una forma crónica de enfermedad, después de una infección aguda⁴¹.

A través del análisis de los marcadores virales en el suero del paciente en estudio se puede determinar la etapa de la infección. La presencia de *HBsAg* establece el diagnóstico de infección por el VHB. La infección crónica *versus* aguda se define por la presencia de *HBsAg* durante al menos seis meses. El impacto de la enfermedad sobre la salud, la economía y la sociedad depende de si se trata de una infección aguda o crónica. Las infecciones agudas anictéricas pueden pasar desapercibidas sin provocar consecuencias aparentes, si bien los casos sintomáticos se asocian al menos a pérdida de actividad laboral y llevan consigo un riesgo de fallo hepático agudo. La infección crónica implica, además de la persistencia del reservorio, la eventual presentación de complicaciones graves entre las que destacan la cirrosis hepática y el CHC. Aproximadamente el 25% de los que se infectan crónicamente durante la infancia y el 15% de los que se infectan posteriormente mueren prematuramente por cirrosis o CHC, y la mayoría permanecen asintomáticos hasta el inicio de la enfermedad hepática en fase terminal^{42,43}. En Estados Unidos hubo 1.715 muertes relacionadas con el VHB en 2015, una cifra que probablemente subestime la verdadera cifra de muertes anuales, que se estima en torno a 14.000⁴⁴. A nivel mundial, el número de muertes relacionadas con el VHB -debido a cirrosis hepática y/o CHC- aumentó entre 1990 y 2013 en un 33%, llegando a una cifra total de 686.000 casos⁴⁵.

1.5. Factores de riesgo, necesidad de cribado y riesgo de reactivación

Como recomendaciones generales⁹:

- El cribado debe realizarse, usando de forma simultánea la determinación de *HBsAg* y de *antiHBs*, en: a) todos los nacidos en áreas de prevalencia intermedia o alta, que no fueron vacunados en el momento del nacimiento; b) en todas las mujeres embarazadas; c) en todos los pacientes que vayan a ser sometidos a terapia inmunosupresora, y; d) en los sujetos pertenecientes a grupos de riesgo específico (**Tabla II**). Alternativamente, el *antiHBc* se puede utilizar para el cribado, siempre que los resultados positivos sean corroborados adicionalmente con las determinaciones de *HBsAg* y de *antiHBs* (lo que permite diferenciar la infección actual de la exposición previa).

- En general, los investigados acerca del VHB y que sean *antiHBs* negativo, deben ser vacunados.

- La detección rutinaria de *antiHBc* (marcador de exposición previa) no es obligatoria de forma sistemática pero sí es una determinación relevante y adecuada en: a) pacientes con infección por VIH; b) candidatos a tratamientos para el VHC, con quimioterapia o inmunosupresores, y; c) en pacientes en diálisis y/o donantes de sangre (y, cuando es posible, en donantes de órganos). Ya se ha comentado que los pacientes *antiHBc* positivos y *HBsAg* negativos pueden tener o no *antiHBs*. El hallazgo de *antiHBc* positivo aislado tiene una prevalencia muy variada (depende de la endemidad local y de la pertenencia o no a un grupo de riesgo)²³ y puede ocurrir por muchas razones: la mayoría de estos pacientes no tienen ADN del VHB, sobre todo cuando la determinación positiva de *antiHBc* se basa en ensayos antiguos y menos específicos²⁷. En individuos *antiHBc* positivo la discriminación entre infecciones pasadas o actuales se puede realizar por medio de los *antiHBc* de tipo Ig M, de los *antiHBc* y, por supuesto, mediante la determinación del ADN viral, con un ensayo sensible; en cualquier caso, no se puede descartar la posibilidad de que un paciente *antiHBc* positivo (con resultado negativo para el ADN del VHB) tenga capacidad infectiva (en el contexto de ser el donante de un trasplante hepático (TH), por ejemplo) o riesgo de que se reactive una "infección oculta"⁴⁶. Asimismo, la repetición de los *antiHBc* positivos previos en una segunda muestra (por ejemplo, en donantes de sangre) puede confirmar un falso resultado positivo inicial, si el resultado posterior de los *antiHBc* es negativo²⁷.

Tabla II. Candidatos a cribado de hepatitis B

1. Personas, no vacunados de lactantes, nacidas en áreas de endemicidad intermedia o alta (prevalencia de *HBsAg* mayor del 2%) o en nacidos en países de baja endemicidad, pero hijos de individuos procedentes de áreas de alta endemicidad (prevalencia de *HBsAg* mayor del 8%).
2. Usuarios actuales o previos de drogas inyectables.
3. Hombres que tienen sexo con hombres (HSH).
4. Pacientes que necesitan terapia inmunosupresora o quimioterapia, por cualquier motivo.
5. Pacientes con transaminasas altas de causa no aclarada.
6. Donantes de sangre, plasma, órganos, tejidos o semen.
7. Personas con enfermedad renal terminal y/o con necesidad de diálisis, en cualquiera de sus modalidades.
8. Todas las mujeres embarazadas.
9. Recién nacidos de madres *HBsAg* positivo.
10. Personas con enfermedad hepática crónica (por ejemplo, por VHC).
11. Personas infectadas por el VIH.
12. Convivientes y contactos sexuales de personas *HBsAg* positivo conocido.
13. Personas que no tienen una relación sexual estable y duradera mutuamente monógama (por ejemplo, aquellas con más de una pareja sexual en los seis meses previos).
14. Individuos que buscan ayuda médica (evaluación o tratamiento) a propósito de una enfermedad de transmisión sexual (ETS).
15. Profesionales de la salud o de las fuerzas de seguridad que puedan estar en situación de riesgo ocupacional de exposición a sangre o fluidos corporales contaminados con sangre.
16. Internos y personal de instituciones que atienden a personas con discapacidad.
17. Viajeros a países con prevalencia media o alta de infección por VHB.
18. Personas fuente potencial de exposición a sangre o fluidos corporales por aquellos que pueden requerir posterior profilaxis tras la supuesta exposición.
19. Reclusos en centros penitenciarios e internados en centros de acogida o de ayuda a refugiados o inmigrantes.
20. Pacientes diabéticos no vacunados de entre 19 y 59 años de edad (por encima de esta edad la indicación se deja a criterio médico)⁴⁷.

Aunque los individuos que son *antiHBc* positivos pero *HBsAg* negativos tienen un riesgo muy bajo de reactivación del VHB, éste puede ser considerable con algunos regímenes de quimioterapia o inmunosupresión. Por este motivo, los pacientes *antiHBc* positivos (con o sin *antiHBs*) deben considerarse potencialmente en riesgo de reactivación del VHB en este escenario. Las guías de práctica clínica de la *European Association for the Study of the Liver (EASL)*⁴⁸ y de la *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*⁴⁹ establecen sus recomendaciones sobre las medidas oportunas (no coincidentes de forma plena) para evitar la reactivación del VHB en este contexto, así como en el caso de los pacientes con infección por VHC que van a recibir tratamiento con antivirales de acción directa.

En la situación de *antiHBc* positivo sin *antiHBs* se sabe que sólo una pequeña parte de los individuos presenta respuesta anamnésica a la vacunación frente al VHB pero sí es conocido que la capacidad de respuesta vacunal (primaria, pues) es, al menos, similar a la de los pacientes sin contacto previo con el VHB^{8,30}. En situaciones de inmunocompromiso los datos son limitados, pero éstos sugieren que debe considerarse igualmente la vacunación^{50,51}. Las personas infectadas por VIH *antiHBc* positivas deben también recibir vacunación contra el VHB (idealmente cuando el recuento de linfocitos T CD4 supera los 200/mm³): la mayor parte de estos pacientes (hasta un 60-80%) tienen respuesta primaria, con desarrollo de niveles de *antiHBs* mayores o iguales a 10 mUI/ml, tras pautas de tres o cuatro dosis^{52,53}.

1.6. Vacunación

La inmunoprofilaxis frente al VHB es de dos tipos: inmunización pasiva, con gammaglobulina (*HBIG*, *hepatitis B immunoglobulin*), que sólo confiere protección inmediata y de corta duración, e; inmunización activa, mediante vacunación, que proporciona inmunidad a largo plazo.

Las vacunas eficaces contra el VHB están disponibles, en países desarrollados, desde principios de los años 80. La vacunación de colectivos de riesgo (inmigrantes procedentes de zonas de alta endemicidad, por ejemplo) es eficaz a nivel individual pero no mejora el control de la infección en la colectividad. Desde una perspectiva global, la implementación generalizada de programas de vacunación en la vida temprana en países de alta y media endemicidad es la estrategia que tendrá un mayor impacto en la reducción de la mortalidad relacionada con la enfermedad hepática en las generaciones futuras⁵⁴. En el mundo desarrollado la vacuna de la hepatitis B forma parte del programa de inmunización universal, de forma asequible o gratuita, tras el nacimiento. Desgraciadamente, los escasos recursos financieros han evitado que haya sido posible patrocinar en muchos países, dentro de los programas de salud, la vacunación universal frente al VHB⁵⁵.

Actualmente, las vacunas comercializadas contra el VHB utilizan la tecnología del ADN recombinante, al introducir el gen para el *HBsAg* en el genoma de una levadura. No se han reportado efectos secundarios graves de la vacuna contra el VHB. El hidróxido de aluminio es el adyuvante empleado en todas las formulaciones. La vacuna contra el VHB se administra por vía intramuscular (IM) en el músculo deltoides de los adultos y en la zona anterolateral del cuádriceps de los recién nacidos. El único anticuerpo producido tras la vacunación es el *antiHBs*⁵⁶. Con la vacunación generalmente se observa un título de *antiHBs* superior a 100 mUI/ml, niveles que confieren una protección completa frente al VHB. Un título de anticuerpos inferior, pero superior a 10 mUI/ml (esto sucede en aproximadamente el 90% de los casos), es seroprotector también en la mayor parte de las situaciones: un título superior a 10 mUI/ml de *antiHBs* al mes o dos meses de haber terminado una tanda completa de vacunación, se considera un correlato de la protección inducida por la misma. Los títulos máximos de anticuerpos obtenidos y la persistencia de dichos niveles de anticuerpos varían entre personas diferentes⁵⁷. En general, los niveles de *antiHBs* disminuyen de manera constante durante los primeros dos años tras la vacunación, a veces a niveles inferiores a 10 mUI/ml. En diferentes poblaciones se ha demostrado que los títulos de *antiHBs* disminuyen, hasta niveles "no protectores", en un 25-50% de los pacientes basalmente respondedores a la vacuna, durante un periodo de 5-10 años⁵⁸. Los individuos inmunocompetentes que tienen un título postvacunal de *antiHBs* mayor de 10 mUI/ml están, no obstante, protegidos de forma indefinida, aun cuando el título caiga por debajo de dicho umbral más adelante⁵⁷.

En consecuencia, sólo se debe investigar el título postvacunal de *antiHBs* en aquellos casos en los que el manejo posterior se vea modificado por el conocimiento del estado inmunológico obtenido. Estas situaciones son: a) recién nacidos de madres *HBsAg* positivo; b) trabajadores sanitarios (y profesiones similares) con alto riesgo de exposición percutánea y/o mucosa continua a sangre o fluidos corporales; c) pacientes en hemodiálisis crónica, infectados por VIH e inmunocomprometidos, y; d) parejas sexuales de personas con infección crónica por VHB^{56,57}.

Los factores que se han asociado a una disminución de la eficacia vacunal han sido el tabaquismo, la obesidad, las comorbilidades cardiorrespiratorias, la edad superior a 40 años, las inyecciones en la nalga, las enfermedades crónicas del hígado, los extremos etarios de la vida, el síndrome de *Down*, la insuficiencia renal crónica, la presencia o ausencia de determinados alelos del complejo mayor de histocompatibilidad y, muy especialmente, el estado de inmunosupresión⁵⁶. Esta inmunogenicidad reducida da lugar a "hiporrespuestas" que se pueden beneficiar de dosis más altas de vacuna. A pesar de todo lo anterior, el 5-8% de los vacunados no alcanzan niveles detectables de *antiHBs* ("no respondedores"). Para aquellos que no responden a la serie de vacunación inicial, se recomienda una segunda tanda de vacunación a los 0, 1 y 6 meses, similar a la inicial del programa de vacunación estándar⁵⁶. Del mismo modo, las tasas de respuesta a la vacuna son inferiores en

inmunocomprometidos (receptores de trasplantes, tratados con quimioterapia, infectados por VIH y pacientes con hepatopatía en fase terminal). También la eficacia a la vacuna está reducida en los pacientes en hemodiálisis, con tasas de respuesta sólo del 50-60%. En el caso de la enfermedad renal crónica (al igual que sucede en la cirrosis) los pacientes deben vacunarse en fases tempranas de la enfermedad, para asegurar una respuesta óptima. La vacuna de la hepatitis B es igualmente segura en estas situaciones salvo porque se suele requerir una dosis mayor, para inducir anticuerpos protectores, y también pueden ser necesarias dosis adicionales⁵⁹; esto mismo sucede en el caso de otras personas inmunocomprometidas, aunque esta última situación no ha sido tan bien estudiada. En este último escenario, el empleo de una dosis doble de vacuna ha demostrado aumentar la tasa de respondedores, con títulos mayores de *antiHBs*, así como una mayor duración de la protección adquirida⁶⁰⁻⁶². En estos casos ya se ha comentado que se recomienda realizar pruebas serológicas uno o dos meses después de la administración de la última dosis de la serie, para determinar la necesidad de revacunación^{56,57}.

Dado que la vacunación contra el VHB produce una fuerte y persistente memoria inmunológica, capaz de prevenir la infección de forma prolongada, posiblemente de por vida, incluso en pacientes con títulos de anticuerpos bajos o indetectables (menores de 10 mUI/ml), las recomendaciones actuales no son favorables a administrar una dosis de vacuna de refuerzo en adultos (sobre todo si son menores de 40 años) y niños inmunocompetentes que se han vacunado de forma completa, a pesar de la disminución de los niveles de *antiHBs*⁵⁹. Sin embargo, las dosis de refuerzo sí se recomiendan para pacientes que se someten a hemodiálisis (en quienes los títulos de *antiHBs* deben medirse anualmente), si el título es inferior a 10 mUI/ml. En otro tipo de pacientes inmunodeprimidos (con enfermedades inflamatorias crónicas, trasplantados o infectados por VIH) se debe considerar una periodicidad anual para la determinación del título de *antiHBs* y dosis de refuerzo posteriores para aquellos con un riesgo continuo de exposición, cuando los niveles de *antiHBs* disminuyen por debajo de 10 mUI/ml⁶³.

Las indicaciones de vacunación frente a la hepatitis B han quedado establecidas por el *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*^{9,47,54,56,64}:

1. Todos los recién nacidos y aquellos no vacunados al nacimiento y de edad menor a 19 años.
2. Personas en situación de riesgo por exposición sexual.
3. Parejas sexuales de personas *HBsAg* positivo conocido.
4. Personas que no tienen una relación sexual estable y duradera mutuamente monógama (por ejemplo, aquellas con más de una pareja sexual en los seis meses previos).

5. Individuos que buscan ayuda médica (evaluación o tratamiento) a propósito de una ETS.

6. HSH.

7. Personas en riesgo de infección por exposición percutánea o mucosa a productos biológicos, por motivos profesionales o de salud (hemofílicos u otras circunstancias con necesidad frecuente de hemoderivados).

8. Usuarios actuales o previos de drogas inyectables.

9. Convivientes y contactos domésticos de personas *HBsAg* positivo conocido.

10. Internos y personal de instituciones que atienden a personas con discapacidad e internos y personal que trabaja en centros de acogida o de ayuda a refugiados o inmigrantes.

11. Profesionales de la salud o de las fuerzas de seguridad que puedan estar en situación de riesgo ocupacional de exposición a sangre o fluidos corporales contaminados con sangre⁶⁵.

12. Personas con enfermedad renal terminal y/o con necesidad de diálisis, en cualquiera de sus modalidades.

13. Viajeros a países con prevalencia media o alta de infección por VHB.

14. Personas infectadas por el VIH o por el VHC.

15. Reclusos en centros penitenciarios.

16. Pacientes con transaminasas altas de causa no aclarada.

17. Pacientes con enfermedad hepática crónica, en fase de cirrosis o no, de cualquier etiología.

18. Pacientes diabéticos no vacunados de entre 19 y 59 años de edad (por encima de esta edad la indicación se deja a criterio médico)⁴⁷.

19. Cualquier persona que solicite protección contra la infección por VHB.

El *ACIP* recomienda aprovechar determinados entornos de atención médica (o de otro tipo) para favorecer la vacunación, dado que una gran proporción de pacientes con factores de riesgo se concentran en dichos dispositivos o instituciones: centros de tratamiento de ETS, de ayuda a usuarios de drogas por vía parenteral, correccionales, o de información y prevención para HSH o pacientes VIH, por ejemplo.

El programa de vacunación estándar (para niños y adultos) es de 0, 1 y 6 meses. Las dos primeras dosis generan niveles moderados de *antiHBs*; es la tercera dosis, que

actúa como refuerzo, la responsable final de los títulos, generalmente elevados, observados tras la tanda completa de vacunación. En pacientes inmunocomprometidos y/o en hemodiálisis, se recomiendan cuatro dosis de vacuna, con la cuarta dosis administrada para garantizar el mayor título posible de *antiHBs*^{9,63}.

La vacuna de la hepatitis B está comercializada de forma individual o combinada con las vacunas de la difteria-tosferina-tétanos y *Haemophilus influenzae* tipo B⁶⁶. Estas vacunas combinadas están especialmente diseñadas para la inmunización de recién nacidos. Al mismo tiempo, se ha autorizado y comercializado una vacuna bivalente combinada contra el virus de la hepatitis A (VHA) y el VHB, que se ha demostrado que es altamente inmunogénica y protectora frente a ambas infecciones. Esta vacuna ofrece la ventaja de la comodidad de administración para personas con alto riesgo de infección por VHA y VHB (por ejemplo, viajeros y HSH) y para pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente⁶⁷. Para esta vacuna en adultos se puede usar un programa alternativo de cuatro dosis administradas a los 0, 7 y 21 a 30 días, seguido de una dosis a los 12 meses. Se han aprobado, incluso, series de vacunación de tan sólo dos dosis (a los 0 y 1 meses)⁶⁸.

En resumen, la vacuna contra el VHB tiene un excelente historial de seguridad y se administra como una serie de tres dosis a los 0, 1 y 6 meses (con o sin la vacuna contra el VHA), proponiéndose utilizar dosis mayores y/o un refuerzo postvacunal en inmunocomprometidos⁶³. Para los no respondedores, se recomienda una tanda de revacunación completa con tres dosis, con dosis doble en personas inmunocomprometidas, incluyendo aquellas con cirrosis^{49,69,70}.

1.7. Cirrosis y valoración de la gravedad del enfermo hepático

La cirrosis, definida como una entidad patológica caracterizada por fibrosis difusa y reemplazo de la arquitectura hepática normal por nódulos de regeneración, es la fase final aglutinadora de una amplia variedad de enfermedades hepáticas crónicas. El tiempo de progresión de la enfermedad hepática crónica a la cirrosis es muy variable, desde semanas (obstrucción biliar completa) hasta décadas (hepatitis C crónica). La cirrosis es una de las principales causas de mortalidad en países desarrollados (octava causa de muerte) y afecta especialmente a personas en edad laboral productiva (tercera causa de muerte entre los 45 y los 64 años de edad). La cirrosis se puede clasificar, en general, como compensada o descompensada, por la existencia o no de complicaciones derivadas de la hipertensión portal (HTP), como hemorragia varicosa, ascitis, encefalopatía hepática (EH), ictericia o CHC. La cirrosis descompensada, a su vez, se subdivide según el número y tipo de complicaciones y el momento en que éstas acontecen⁷¹. Comparadas con la población general, las personas con cirrosis compensada (mediana de supervivencia de nueve años) tienen cinco veces más riesgo

de muerte, mientras que los pacientes con cirrosis descompensada (mediana de supervivencia de dos años) tienen un riesgo hasta diez veces mayor. Aunque el pronóstico depende no sólo del estadio clínico de la enfermedad, sino también de la presencia de comorbilidades⁷⁴, en los pacientes con cirrosis la mayor parte de las muertes son de causa hepática y ocurren como resultado de la descompensación hepática, el CHC y la sepsis^{72,73}. Con respecto a la historia natural de la enfermedad⁷⁴, la probabilidad de supervivencia global en pacientes con cirrosis se ha establecido en un 66% al año y en un 38% y 22%, respectivamente, a los cinco y diez años. La supervivencia media y libre de complicaciones en la cirrosis compensada es de unos 48 meses, con una tasa de supervivencia al año del 83%. La tasa de supervivencia global al año se reduce sustancialmente en pacientes con sangrado varicoso (80%), ascitis (71%), ascitis y hemorragia varicosa (51%) y EH (36%). Además, la mayor parte de los fallecimientos en los pacientes con cirrosis compensada se producen como consecuencia de la transición previa a un estado descompensado⁷¹. En consecuencia, es importante determinar el riesgo de progresión desde el estado compensado al descompensado, que se ha estimado globalmente en un 58% a los 10 años. No obstante, la tasa anual de descompensación descrita históricamente varía según la etiología de la enfermedad: 4% para pacientes con cirrosis por VHC, 6-10% para aquellos con cirrosis etílica (o mayor incluso si continúan ingiriendo alcohol) y 10% para pacientes con cirrosis por VHB⁷⁵. El riesgo de descompensación también se asocia con niveles bajos de albúmina sérica y con aumentos en la puntuación del índice de *MELD* (*model for end-stage liver disease*).

Los *scores* genéricos para determinar el riesgo de mortalidad incluyen la clase de *Child-Pugh* (*CP*) y la puntuación de *MELD* y sus modificaciones. La clasificación de *CP* surgió inicialmente como herramienta para estimar el riesgo operatorio de los pacientes con cirrosis (el 10% de los pacientes con enfermedad hepática avanzada se someten a cirugía en los últimos dos años de su vida). La cirrosis se asocia con un mayor riesgo operatorio, particularmente alto para la cirugía cardiotorácica, la resección hepática e intervenciones de cirugía abdominal mayor. La mortalidad perioperatoria tras cirugía abdominal relacionada con la clase de *CP* fue del 10% en el estadio A, del 30-31% para el estadio B y del 76-82% para el estadio C^{76,77}. Con estos datos la cirugía electiva debe quedar reservada para pacientes con estadio A mientras que los pacientes con estadio B deben ser optimizados antes de una cirugía planificada; en los pacientes con estadio C la tasa de mortalidad es prohibitiva y se debe evitar la cirugía. No obstante, se han informado tasas de mortalidad más bajas en centros especializadas, con el abordaje laparoscópico⁷⁸. Los pacientes con una puntuación alta de *CP* también tienen una supervivencia global reducida.

La puntuación del índice de *MELD* se creó originalmente para resolver la necesidad de predecir de forma más precisa la supervivencia en pacientes con cirrosis e HTP que se sometían a una derivación portosistémica intrahepática transyugular (*TIPS*, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*)^{79,80}. Este índice fue validado

posteriormente como un indicador predictivo de supervivencia, a corto plazo y libre de TH, en pacientes con enfermedad hepática avanzada⁸¹: por ejemplo, valores menores de 9 indican una tasa de mortalidad probable a los tres meses del 1,9%; para una puntuación de 40, la mortalidad esperada en ese mismo periodo es del 71,3%. La puntuación *MELD* es el valor numérico proporcionado por una ecuación logarítmica transformada (6-40), que incorpora tres variables objetivas a una fórmula matemática: se ha demostrado que se correlaciona también con la mortalidad en pacientes que se someten a diversos procedimientos quirúrgicos de envergadura, distintos del TH⁸²⁻⁸⁴. En conjunto, la puntuación *MELD* ha sido ampliamente validada para predecir la supervivencia en pacientes con cirrosis, incluidos los pacientes sometidos a *TIPS*, y es más precisa para este propósito que la clasificación de *CP*⁸⁵. No obstante, el *MELD* se usa con mayor frecuencia para priorizar la asignación de órganos de donantes en la lista de TH⁸¹. Desde la implementación de este sistema, que prioriza a los pacientes más enfermos y que predice con precisión la supervivencia de los pacientes con cirrosis descompensada, se ha cumplido el objetivo principal de reducir la mortalidad entre los pacientes en la lista de espera de TH. Previamente (antes de 2002), el tiempo de espera era el factor determinante, junto a la clase de *CP*, para acceder al TH. La calificación *MELD* también supera algunas de las limitaciones inherentes de la puntuación de *CP*, incluida su capacidad discriminatoria limitada intraclase y el "efecto techo" que se le otorga a cada parámetro.

La albúmina, el tiempo de protrombina (TP) y la bilirrubina son los tres componentes objetivos de la clasificación de *CP*. La albúmina, de síntesis exclusivamente hepática, es cuantitativamente la proteína plasmática más importante y representa el 75% de su presión oncótica. El hígado tiene la capacidad de duplicar la velocidad de síntesis de albúmina en el contexto de una pérdida rápida de la misma o de una disminución dilucional de su concentración sérica⁸⁶. La vida media de la albúmina es de 14 a 21 días, lo que explica su falta de fiabilidad como marcador de la función de síntesis en la lesión hepática aguda. La síntesis de albúmina está regulada por los cambios en el estado nutricional, la presión osmótica, la inflamación sistémica y los niveles hormonales⁸⁷, de forma que el diagnóstico diferencial de la hipoalbuminemia sérica es muy amplio. La albúmina es un excelente marcador de la función hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica, con la excepción de los pacientes con cirrosis y ascitis, que pueden tener una producción de albúmina normal o aumentada, pero con un mayor volumen de distribución, lo que puede resultar en una baja cifra de albúmina sérica.

El TP refleja el resultado final de una serie compleja de reacciones enzimáticas que involucran a los factores de coagulación, todos los cuales se producen en el hígado, excepto el factor VIII (que es producido por las células endoteliales). El TP es una medida de la velocidad a la que la protrombina se convierte en trombina, lo que refleja la vía extrínseca de la coagulación. Los factores involucrados en la síntesis de protrombina son el II, V, VII y X. El *INR* (*international normalized ratio*) estandariza la medición del tiempo

de protrombina según las características del reactivo de tromboplastina utilizado en un laboratorio en particular. Las peculiaridades del *INR* en la población hepatópata han sido estudiadas de forma específica^{88,89}. Un TP prolongado puede ser causado por diversas circunstancias además de una función sintética hepática reducida: deficiencia congénita de factores de coagulación, deficiencia de vitamina K (necesaria para el funcionamiento normal de los factores II, VII, IX y X) y coagulación intravascular diseminada (el nivel de factor VIII está reducido en el suero en este caso mientras que está normal o elevado en la enfermedad hepática). La medición del TP en pacientes con enfermedad hepática es más útil en casos de enfermedad hepática aguda. A diferencia de la albúmina sérica, el TP permite una evaluación de la función sintética hepática "actual". El *INR*, junto con los niveles séricos totales de bilirrubina y creatinina, son datos objetivos y componentes críticos de la puntuación *MELD*. Igualmente, la magnitud y la duración de la hiperbilirrubinemia se han evaluado formalmente como marcadores pronósticos en la enfermedad hepática, muy especialmente en el contexto de la hepatitis aguda alcohólica. En hepatopatías de origen viral, las cifras de bilirrubina se correlacionan con el daño hepatocelular y con un curso más agresivo de la enfermedad, aunque la asociación es más modesta. El índice de *MELD*, de hecho, en su fórmula original incluía la etiología de la enfermedad hepática, modificándose posteriormente para incluir sólo los tres parámetros analíticos comentados (creatinina, *INR* y bilirrubina)⁹⁰.

La clasificación de *CP* valora igualmente dos ítems de interpretación subjetiva: la ascitis y la EH. El término EH abarca una amplia gama de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, reversibles, transitorias y sutiles, que generalmente se encuentran en pacientes con enfermedad hepática crónica e HTP, pero que también se pueden observar en pacientes con insuficiencia hepática aguda. La EH se termina desarrollando en el 50-70% de los pacientes con cirrosis y su aparición es un indicador de mal pronóstico, con tasas de supervivencia libre de TH a uno y tres años del 42% y 23%, respectivamente⁹¹. Los síntomas pueden oscilar desde trastornos neurocognitivos leves hasta una situación franca de coma⁹². La EH a menudo se desencadena por un evento precipitante que produce un aumento en el nivel de amoníaco sérico. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes precisos no se conocen bien pero la base del tratamiento es la corrección del evento precipitante y la eliminación del exceso de amoníaco⁹³. El TH generalmente revierte la EH.

La génesis de la ascitis del cirrótico se explica en la actualidad de forma fundamental por la teoría de la vasodilatación arterial periférica⁹⁴. La HTP, por encima de un nivel crítico, aumenta los niveles de óxido nítrico, lo que produce vasodilatación progresiva, que activa diversos sistemas que conducen a la retención de sodio (Na). La sobrecarga secundaria de volumen es interpretada de forma errónea (por receptores de presión) y esto explica la paradoja de un sistema nervioso simpático activado y niveles hormonales elevados, propios más bien de una situación de "agotamiento" del volumen intravascular. En fases posteriores, tres componentes interconectados contribuyen de

forma completa al inicio y perpetuación de la alteración en la perfusión renal: vasodilatación arterial esplácnica y sistémica, vasoconstricción renal y disfunción cardíaca⁹⁵.

La inclusión del nivel de creatinina en el *MELD* es un reflejo de la importancia pronóstica de la función renal en los pacientes con enfermedad hepática avanzada. Los pacientes con insuficiencia renal tienen un riesgo 7-8 veces mayor de muerte en comparación con pacientes sin insuficiencia renal⁹⁶. El 22-28% de los pacientes cirróticos que son evaluados para TH tiene una enfermedad renal con un filtrado glomerular menor de 60 ml/min⁹⁷. Desgraciadamente, las fórmulas habituales de cálculo del filtrado glomerular generalmente sobreestiman de manera notable (hasta en un 30-40%) el verdadero funcionamiento renal (que realmente está, en muchas ocasiones, por debajo de 40 ml/min)⁹⁸. Por otra parte, es habitual que haya dificultades para conocer de forma exacta la etiología de la disfunción renal en los pacientes con cirrosis⁹⁹.

1.8. Infecciones en la cirrosis

Los pacientes cirróticos con una infección tienen un aumento de cuatro veces en la mortalidad comparado con pacientes cirróticos sin infección¹⁰⁰. En la cirrosis hay una situación progresiva de inmunodeficiencia que se desarrolla paralelamente con un estado constante de activación proinflamatoria (promovido por citocinas de origen monocítico). El hiperesplenismo reduce la cantidad de células inmunes viables y eficaces (neutrófilos y linfocitos T y B). La función fagocítica de los macrófagos está también reducida y la capacidad de respuesta de los linfocitos T y B está limitada, así como la capacidad citotóxica de las células *natural killer*. El sistema reticuloendotelial hepático es, asimismo, disfuncionante, y las colaterales portosistémicas producen una disminución de la capacidad de filtrado hepático de sustancias (bacterias y sus componentes) con efecto igualmente deletéreo. La síntesis hepática comprometida de otros factores (tipo complemento) también contribuye de forma negativa a todo este proceso. La causa específica de la enfermedad hepática (por ejemplo, el alcohol) también puede contribuir *per se* a exacerbar la situación de inmunosupresión¹⁰¹. Así pues, la estimulación antigénica continua (secundaria a la traslocación bacteriana) puede dejar exhausta a la verdadera respuesta inmune, dejando ésta de ser eficaz (teoría de la "parálisis inmune")^{102,103}.

La inmunización frente al VHA, VHB, neumococo, tétanos, difteria y gripe están fuertemente recomendadas en los cirróticos y son prácticamente obligadas en el contexto del TH^{104,105}. La cirrosis, en sí mismo, no supone una contraindicación para vacunaciones basadas en microorganismos vivos o atenuados; sí lo es después del TH, por el riesgo de reactivación. En cualquier caso, una proporción sustancial de pacientes puede ser incapaz de desarrollar una respuesta de anticuerpos adecuada, debido a la

inmunodepresión asociada con la enfermedad hepática en etapa terminal. Por eso, idealmente, las vacunas contra el VHA y el VHB deberían administrarse antes del TH. Después del TH, aunque estas vacunas son seguras, la pauta óptima no es bien conocida: además, los niveles de *antiHBs* se deben medir anualmente después del TH, considerando administrar refuerzos cuando los títulos disminuyan¹⁰⁶.

1.9. Trasplante hepático

El TH está indicado en cualquier paciente con enfermedad hepática en estadio avanzado en el que este tratamiento pueda significar un aumento en la esperanza de vida más allá de lo esperado conforme a lo que corresponde a su enfermedad subyacente. Por lo tanto, pacientes con cirrosis y complicaciones importantes (ascitis refractaria o EH recurrente, por ejemplo) y/o disfunción hepatocelular (puntuación *MELD* mayor o igual a 15) deben ser considerados para TH, siempre que se hayan alcanzado los límites de la terapia médica. Por lo tanto, incluso en un paciente con una marcada descompensación, el TH puede diferirse, o incluso evitarse, si se aplica una terapia médica efectiva^{104,105}. El umbral de 15 puntos para acceder al TH no es arbitrario, sino que se basa en el hecho que la supervivencia al año en los pacientes con *MELD* mayor o igual al 15 es superior con TH que sin éste¹⁰⁷.

Desde el año 2002 la *UNOS (United Network for Organ Sharing)* ha propuesto el sistema *MELD* para la gestión de la lista de espera, priorizando la gravedad de la enfermedad sobre otros aspectos en el acceso a los órganos. Este sistema se basa en datos objetivos, predice el pronóstico a corto plazo y reduce la mortalidad en lista de espera, sin influir en la mortalidad post-TH¹⁰⁸. No obstante, el sistema *MELD* también tiene desventajas: no predice bien la mortalidad post-TH y, además, con frecuencia hay pacientes cirróticos que no ven reflejada la verdadera gravedad de su enfermedad por medio de este sistema (ascitis e hidrotórax refractarios, EH, hipoalbuminemia, hiponatremia). Estas situaciones se han denominado "excepciones" al *MELD*. En definitiva, hay una serie de pacientes con cirrosis y alta mortalidad, pero con valores bajos de *MELD* y que no pueden acceder, por consiguiente, al TH de una forma rápida. Esta situación se ha resuelto con diversas estrategias en algunos programas de TH, pero no se ha establecido un consenso universal al respecto de la política óptima de inclusión ni de priorización en este escenario¹⁰⁹. El CHC es, a su vez, una excepción particular¹¹⁰.

Se han desarrollado diversas modificaciones del *MELD* como alternativas para mejorar la capacidad predictiva de la mortalidad en lista de espera. De todos ellos, el *MELD-Na* es el que ha conseguido más aceptación: se sabe que por cada mEq/l que sube el Na plasmático, disminuye la mortalidad pre-TH un 7%¹¹¹. De nuevo, hay desventajas para este modelo predictor: a pesar de tratarse de un parámetro objetivo, el Na plasmático es muy vulnerable a diversos tratamientos: sueros, diuréticos, etc. Sin

embargo, a partir de 2016, la UNOS estableció el MELD-Na como el modelo apropiado para la asignación de órganos para aquellos receptores con MELD mayor de 11 puntos¹¹².

Con respecto al acceso al TH, en la actualidad no se puede hablar de verdaderas contraindicaciones sino más bien de factores de riesgo: edad avanzada (por las comorbilidades asociadas), MELD por encima de 30 puntos (hospitalizaciones más prolongadas y un mayor coste), trombosis portal, obesidad y malnutrición, y disfunción renal. La hipoxemia extrema o la hipertensión pulmonar grave sí son excepcionalmente contraindicaciones para el TH^{104,105}. El control adecuado de los factores de riesgo vascular y la evaluación exacta de la repercusión visceral de los mismos, es un aspecto crucial para conseguir adecuados resultados post-TH, sobre todo en pacientes con diabetes mellitus tipo II (DM2), una entidad muy prevalente en pacientes con cirrosis¹¹³. Por otra parte, diversas etiologías hacen que el manejo del candidato tenga ciertas peculiaridades, como la osteopenia en las colestasis crónicas o el desarrollo post-TH de tumores *de novo* en pacientes con cirrosis etílica (sobre todo si son fumadores)^{104,105}.

1.10. La hepatitis B *de novo*

Con la inmunosupresión terapéutica inducida en el contexto del TH, existe un potencial riesgo de un tipo muy peculiar de reactivación que aparece en pacientes *HBsAg* negativos que reciben órganos de donantes con evidencia de infección pasada por el VHB (*antiHBc* positivos)⁴⁹. Por eso, al considerar el beneficio de usar un donante *antiHBc* positivo (con una posible infección oculta por el VHB), el posible daño de la transmisión de la hepatitis B debe sopesarse de acuerdo con la condición clínica del receptor⁴⁸. Los injertos *antiHBc* positivos mantienen la capacidad de transmitir la infección por VHB; de hecho, es el principal factor de riesgo para la hepatitis B *de novo* (HBN) en pacientes trasplantados. El riesgo comunicado para la HBN es de hasta el 75%, pero varía en función del estado serológico del receptor y de la carga viral en el injerto: es menor para los receptores *antiHBs* positivos y más alto en aquellos *antiHBc* y *antiHBs* negativos¹¹⁴. Por ello, se recomienda la vacunación de aquellos receptores con niveles de *antiHBs* menores de 10 mUI/ml. Esta coyuntura, que no es exclusiva del TH sino de los trasplantes en general, normalmente hace obligatoria la profilaxis antiviral de otro tipo¹¹⁵. El tratamiento antiviral es eficaz para prevenir la infección y debe comenzar precozmente tras la cirugía, preferiblemente con los nuevos análogos, de menor riesgo de resistencia a largo plazo que la lamivudina (LAM), considerando el posible riesgo de enfermedad renal en el receptor¹¹⁶. Habitualmente no se requiere *HBIG*¹¹⁷.

El TH presenta peculiaridades en este contexto que no las comparten otros trasplantes de órganos y tejidos: el órgano donado (con ADNccc) es, en sí, la fuente de la infección *de novo*, un término éste mucho más intuitivo que el de reactivación de la

hepatitis B (que es dependiente de la potencia de la inmunosupresión y propia de los receptores *antiHBc* positivos, sobre todo si son *HBsAg* positivos)⁴⁹. Los receptores *HBsAg* negativos de trasplantes renal, cardiaco o pulmonar, por ejemplo, que reciben un órgano *HBsAg* negativo y *antiHBc* positivo, tienen un riesgo muy bajo de adquisición de la infección^{114,118}. En una revisión sistemática que incluyó 1.385 receptores de trasplante renal procedente de órganos de donantes *HBsAg* negativos pero *antiHBc* positivos, el 0,3% se convirtieron en *HBsAg* positivos y el 2,3% se volvieron *antiHBc* positivos¹¹⁹. La presencia de *antiHBc* y/o *antiHBs* en los receptores de trasplante renal sí está asociada con la protección contra la seroconversión del VHB¹²⁰. Sin embargo, para reducir incluso aún más este pequeño riesgo de infección *de novo*, se debe administrar un tratamiento antiviral¹²¹, sin evidencias de que éste se deba indicar a largo plazo. Si bien no se ha determinado la pauta óptima de la terapia profiláctica en este contexto, una duración limitada (como de 6 a 12 meses) puede ser suficiente, recomendación muy parecida a la que se hace en los trasplantados renales con *antiHBc* positivo propio previo al trasplante⁴⁹. Una vez que se suspende la profilaxis, estos pacientes deben ser seguidos mediante determinaciones trimestrales de transaminasas (y de ADN viral si éstas ascienden), reconsiderando, además, la reinstauración eventual de la terapia antiviral en momentos de intensificación de la inmunosupresión⁴⁸.

La prevalencia de *antiHBc* positivos en donantes en España se sitúa en el 12%, siendo del 27% en mayores de 60 años¹²². En el caso del TH, el riesgo de desarrollar HBN es alto en (48-77%) en receptores *naive* (*antiHBc* negativo/*antiHBs* negativo) y muy bajo (0-5,5%) en pacientes inmunizados de forma natural (*antiHBc* positivo/*antiHBs* positivo). En receptores *antiHBc* positivos/*antiHBs* negativos (contacto previo sin inmunidad) y *antiHBs* positivos/*antiHBc* negativos (vacunados) la prevalencia es intermedia (13-19,5% y 9,7-20%, respectivamente)^{114,123-126}. La presencia o no de *antiHBs* en el donante *antiHBc* positivo no parece que influya en el riesgo de HBN^{122,127}. Resulta un tanto sorprendente que los pacientes con *antiHBs* positivo aislado, resultado de la vacunación pre-TH, tengan un riesgo de desarrollar HBN equiparable al de los receptores *antiHBc* positivo aislado; la explicación podría estar en que los estudios no analizan los títulos de *antiHBs* obtenidos ni tampoco su evolución después del TH, y es sabido que los pacientes cirróticos respondedores a la vacuna suelen obtener títulos de *antiHBs* relativamente bajos y que éstos se reducen gradualmente después del TH, por la inmunosupresión. *Sintusek et al* demostraron una pérdida de títulos protectores de *antiHBs* en el 46%, 57% y 82% de los casos, a los 1, 2 y 3 años, respectivamente¹²⁸.

La HBN puede aparecer entre 2 y 60 meses después del TH^{114,123,124}, por lo que la profilaxis ha de ser indefinida. Se consideran candidatos a recibir profilaxis los receptores de donantes *antiHBc* positivos que sean *naive* o *antiHBc* o *antiHBs* positivos aislados y no la precisan los que son *antiHBc* y *antiHBs* positivos¹¹⁴. Con independencia de la indicación o no de profilaxis antiviral, en todos los receptores de donantes *antiHBc*

positivos debe realizarse seguimiento virológico (*HBsAg*, ADN-VHB) cada tres meses (el primer año) y después cada seis meses de forma indefinida¹²⁹.

La profilaxis con *HBIG*, LAM o ambas ha mostrado una significativa reducción del riesgo de HBN en receptores de donantes *antiHBc* positivos. Así, en un metaanálisis de 21 estudios que incluyeron 788 pacientes, el uso de profilaxis redujo la tasa de HBN en relación a la no profilaxis, tanto en receptores *naive* (del 47,8% al 12%), como en receptores *antiHBc* positivos aislados (del 15,4% al 3,4%), como en *antiHBs* positivos aislados (del 9,7% al 0%). Los mejores resultados se obtuvieron, por lo tanto, en pacientes vacunados pre-TH y que recibieron profilaxis post-TH, lo que pone en valor la necesidad de vacunación pre-TH, con independencia de la indicación posterior de profilaxis antiviral¹¹⁴. La escasa información disponible del uso de otros análogos de alta barrera genética como profilaxis de los receptores de donantes *antiHBc* positivos ha mostrado una eficacia del 100% en la prevención de la HBN^{130,131}.

Es posible que la vacunación post-TH tenga un papel en la profilaxis de la HBN en los receptores de donantes *antiHBc* positivos. En general, existe poca información sobre este asunto fuera del ámbito del donante vivo en pacientes asiáticos y en pacientes pediátricos. No obstante, estos pacientes parecen mejores candidatos a vacunación que los trasplantados por cirrosis por VHB, con tasas de respuesta de entre el 55% y el 90%¹³²⁻¹³⁵. La obtención de títulos altos de *antiHBs* mediante vacunación pre-TH (mayores de 1.000 mUI/ml) y el mantenimiento de niveles superiores a 100 mUI/ml post-TH permitió evitar la utilización de LAM como profilaxis en un estudio¹³⁶. En otro trabajo en pacientes pediátricos, títulos mayores de 200 mUI/ml pre-TH se asociaron a la ausencia de HBN sin necesidad de profilaxis antiviral¹³⁷.

En conclusión, es posible que la utilización de vacunación pre-TH y la obtención de títulos altos de *antiHBs* y el mantenimiento de títulos post-TH (mayores de 100 mUI/ml) mediante la administración de dosis repetida de vacuna pudiera evitar la necesidad de profilaxis antiviral, aunque esto no está investigado en el receptor adulto de donante cadavérico, por lo que actualmente no puede recomendarse como estrategia de profilaxis en sustitución del uso de antivirales. La presencia aislada de *antiHBs* positivo en el receptor disminuye pero no elimina de forma completa el riesgo de HBN. Este riesgo podría variar en función del título de *antiHBs*, pero de nuevo los datos son insuficientes. El título de *antiHBs* necesario para eliminar este riesgo tampoco está claro. Se ha sugerido que podría estar en torno a 200 mUI/ml aunque esto no ha sido convenientemente validado. Además del título de *antiHBs* en el momento del TH, es importante su evolución, pues la pérdida de los *antiHBs* no es un hecho inusual tras el mismo.

En cualquier caso, la utilización de órganos *antiHBc* positivos (muy comunes en algunos países) es una de las herramientas empleadas para superar la escasez de donantes y correr el riesgo de infección puede estar justificado. Si el ADN del VHB en el

donante es positivo en suero o en biopsia hepática la profilaxis sería desde el inicio con un análogo de alta barrera genética a las resistencias. Por lo tanto, con la profilaxis adecuada, los órganos procedentes de donantes *antiHBc* positivos no se considerarán injertos de riesgo y se utilizarán en función de la gravedad del receptor, sin tener en cuenta el perfil serológico de éste¹³⁸. De todas formas, los resultados de la utilización de este tipo de órganos son mejores cuando se utilizan en pacientes que son positivos para el *HBsAg*, lo que hace necesarias estrategias de asignación muy precisas¹³⁹.

Actualmente, muchos centros utilizan injertos *antiHBc* positivos en receptores *HBsAg* negativos y, dentro de ellos, se recomienda que se usen en receptores previamente expuestos al VHB y con inmunidad protectora (*antiHBc* y *antiHBs* positivos): la probabilidad de HBN en estos casos es menor del 2%. La presencia de *antiHBs* no parece proteger de la HBN, de modo que tanto los pacientes *antiHBc* positivos como los *antiHBs* positivos aislados pueden recibir órganos *antiHBc* positivos pero con la necesidad posterior de profilaxis post-TH. La vacunación post-TH de manera aislada no parece ser una estrategia efectiva, ya que la HBN se desarrolla en un 10% de los receptores vacunados que no reciben profilaxis tras la cirugía. De cualquier modo, la vacunación frente al VHB está indicada en todos los pacientes *naive* con enfermedad hepática distinta de la infección por VHB, especialmente en casos poco avanzados (por ejemplo, en casos precirróticos), aunque esto no evite la necesidad de profilaxis anti-VHB en caso de donantes *antiHBc* positivos. En caso de HBN establecida, se debe indicar tratamiento antiviral, cuya efectividad posiblemente sea similar a la de los casos de recidiva por VHB post-TH.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La HBN es una complicación que puede acontecer de forma característica después del TH y cuya principal fuente de transmisión se encuentra en los injertos hepáticos *antiHBc* positivos, que constituyen el 14% de los donantes en España¹²². La utilización de injertos de donantes *HBsAg* negativos/*antiHBc* positivos en receptores *antiHBs* negativos conlleva un riesgo notable de desarrollar HBN, que ha oscilado del 17 al 94% en diferentes estudios^{114,140} (50% en un estudio en nuestro país)¹²². En este contexto, se hace necesaria la adopción de medidas profilácticas, mediante la administración de *HBIG* y/o fármacos antivirales. Aunque el esquema de profilaxis varía entre unos centros y otros, todas las pautas implican un tratamiento indefinido y conllevan, por lo tanto, un importante coste económico¹⁴⁰. La presencia de *antiHBs* positivo en el receptor de un injerto *antiHBc* positivo podría evitar el riesgo de HBN y este hecho podría hacer innecesaria la profilaxis, con el consecuente ahorro económico secundario¹⁴¹. Por ello, adquiere gran importancia la vacunación frente al VHB en todos los candidatos potenciales a TH, si no están inmunizados, en un intento de obtener títulos protectores de *antiHBs* (superiores o iguales a 10 mUI/ml, considerándose éstos como indicadores de respuesta)¹⁴².

La vacunación frente al VHB debe realizarse en los individuos *HBsAg* negativo y *antiHBs* negativo, con independencia de su estado *antiHBc*. La pauta habitual empleada en población general es de tres dosis por vía IM, de 20/10 µg en adultos y de 10/5 µg en la población menor de 15 años, a los 0, 1 y 6 meses (en ambos casos la dosis es dependiente de la vacuna utilizada)⁵⁶. En pacientes no respondedores a un primer ciclo de vacunación, debe indicarse una segunda serie vacunal^{61,62}. Con una dosis adicional, entre el 15-25% de los sujetos obtienen seroconversión; esta tasa se incrementa hasta el 30-50% si se administra un nuevo ciclo completo de tres dosis. En los pacientes en situación de inmunodeficiencia, como los enfermos en hemodiálisis, se recomiendan dosis más altas (40 µg) que las establecidas para adultos inmunocompetentes y suele estar indicado un aumento en el número de dosis⁶³, siendo la pauta vacunal más utilizada la de 0, 1, 2 y 6 meses, por tener estos pacientes una peor respuesta a la pauta estándar con dosis habituales⁶¹. Aunque en la población sana la respuesta a la vacuna frente al VHB con la pauta normal alcanza el 97-100%⁵⁶, en pacientes con enfermedad hepática avanzada las tasas de seroconversión obtenidas con este esquema, no sobrepasan el 20%^{23,60,143}. Por ello, en pacientes cirróticos se recomiendan pautas de tres (0, 1 y 6 meses) o cuatro (0, 1, 2 y 6 meses) dosis de 40 µg. Igualmente, alguna pauta de revacunación debería indicarse en los no respondedores después de un primer ciclo de inmunización^{61,144}.

Las pautas de vacunación empleadas en los pacientes cirróticos candidatos a TH, así como las tasas de respuesta obtenidas, han sido muy variables^{145,146}. La existencia de

un período de tiempo limitado para la vacunación antes del TH ha hecho que, junto a las pautas de duración de seis meses¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, se hayan utilizado pautas aceleradas¹⁵⁰ (0, 1 y 2 meses) con dosis de 20 µg, con tasas de respuesta del 36-47%, y de 40 µg, con mejores tasas de seroconversión (44-65%). También han sido utilizadas en este grupo de pacientes, pautas ultracortas¹⁵¹ (0, 7 y 21 días) con dosis de 20 µg, con tasas de respuesta del 31-36%, y de 40 µg, con resultado similar. Un estudio prospectivo realizado en la Clínica Mayo¹⁵², con un protocolo de vacunación con dosis de 40 µg a las 0, 2 y 4 (semanas) y 6 (meses), observó una tasa de seroconversión del 36%; a los dos años del TH, esta tasa había caído al 8%, poniéndose de manifiesto, pues, que la respuesta vacunal antes del TH es baja, y que los títulos disminuyen rápidamente después del TH. Por ello, deberían hacerse controles periódicos y en los pacientes con títulos bajos de *antiHBs*, podría ser útil administrar dosis adicionales de vacuna⁶³.

Un estudio prospectivo realizado en España y que incluyó a pacientes cirróticos compensados, utilizando tres dosis de 20 µg a los 0, 1 y 6 meses, mostró una tasa de respuesta del 57%, que se incrementó al 74% tras administrar una cuarta dosis de 40 µg¹⁵³. *Domínguez et al*¹⁵⁴, con una pauta de vacunación a los 0, 1 y 2 meses con dosis de 40 µg, en pacientes cirróticos en lista de TH, obtuvieron respuesta en el 44% de su serie después de un primer ciclo de vacunación; tras revacunar con el mismo esquema a los no respondedores, se obtuvo respuesta en más del 50% de los casos, incrementando la tasa de respuesta global hasta el 62% de los pacientes.

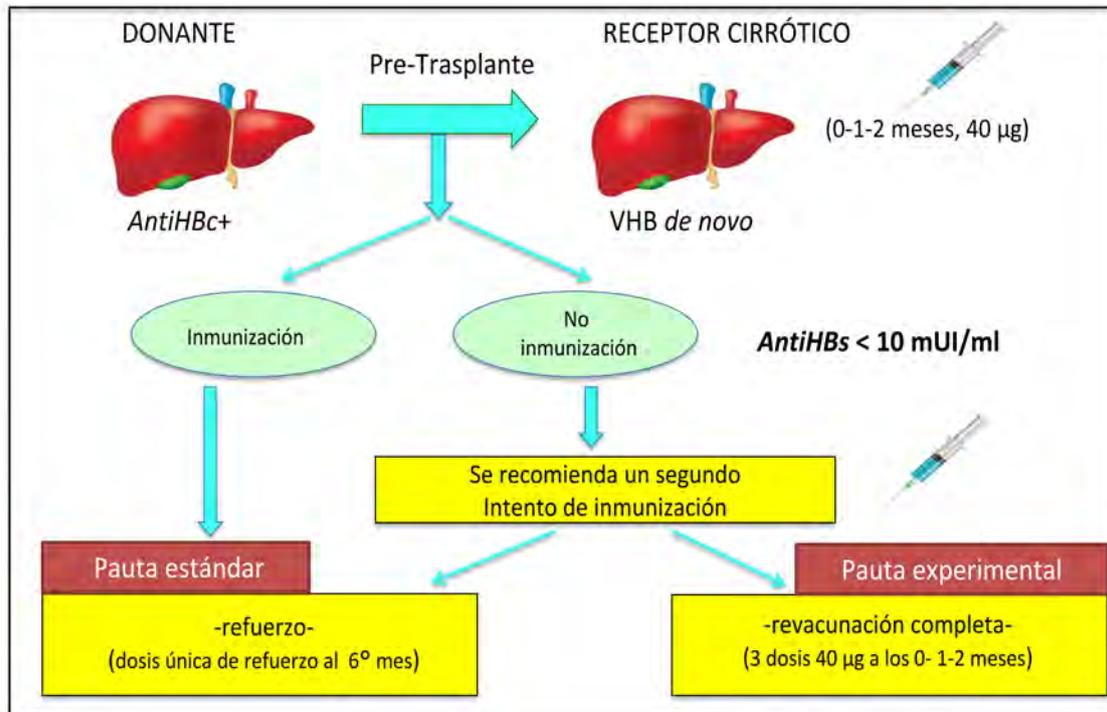
En el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) se ha venido utilizando, en pacientes cirróticos candidatos a TH, la pauta clásica recomendada de cuatro dosis de 40 µg, a los 0, 1, 2 y 6 meses. En un análisis previo de nuestra Unidad, observamos una tasa de indicación de vacunación frente al VHB en el 68,5% de pacientes cirróticos evaluados para TH¹⁵⁵, sin observar diferencias en la tasa de respuesta entre los que recibieron tres y cuatro dosis (32,7 y 31,3%, respectivamente)¹⁵⁶. Recientemente nuestro grupo ha vuelto a analizar retrospectivamente la prevalencia de indicación de vacunación frente al VHB y la respuesta a la vacuna en nuestra cohorte de pacientes cirróticos estudiados como potenciales candidatos a TH, entre Abril de 2002 y Julio de 2010^{157,158}. De 568 enfermos evaluados, el 73,2% tenían indicación de vacunación frente al VHB. Por otra parte, de 278 pacientes vacunados en dicho período en los que pudimos conocer la respuesta, no observamos diferencias, entre los que habían recibido las tres primeras dosis (0, 1 y 2 meses) y los que completaron las cuatro dosis (0, 1, 2 y 6 meses), con tasas de seroconversión del 36 y 40,7%, respectivamente. Sin embargo, cuando se analizó la cohorte de 79 pacientes (la mayoría de clase A o B de *CP*), en los que pudimos conocer la respuesta de forma diferenciada tras la tercera y cuarta dosis, sí se observó una tasa de seroconversión diferente, del 36,7 y 51,9%, respectivamente. Los títulos de *antiHBs* fueron, no obstante, en general bajos (mediana de 100 mUI/ml). Por otra parte, en 57 pacientes no respondedores a un primer ciclo de vacunación, que fueron revacunados con la misma pauta, se alcanzó un beneficio en la tasa de respuesta del

51%¹⁵⁸. Este incremento en la tasa de seroconversión es similar al obtenido por *Domínguez et al*¹⁵⁴.

En el citado estudio¹⁵⁸ se observó, además, que los factores asociados en el análisis univariante con una mayor respuesta fueron: a) una mejor función hepática valorada a través de la clasificación de *CP* (A: 53,8%, B: 33,3%, C: 30,1%; $p=0,002$) y del índice de *MELD* (11,4 *versus* 13,6; $p=0,001$); b) la ausencia de DM2 (43,6% *versus* 20,8%; $p=0,002$); c) la presencia de *antiHBc* positivo (80% *versus* 37,7%; $p=0,007$), y; d) la menor edad (menores de 45 años: 52,2%, 45-55 años: 40,4%, mayores de 55 años: 34,1%; $p=0,031$). La menor puntuación de *MELD*, la ausencia de DM2 y la presencia de positividad para los *antiHBc* se asociaron de forma independiente con la respuesta, en el análisis multivariante. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en relación al género, índice de masa corporal (IMC), consumo de tabaco ni etiología de la enfermedad hepática. Parece obvio, pues, que los factores asociados a la inmunogenicidad vacunal en la población con cirrosis hepática no son exactamente iguales que los descritos en la población general⁵⁶; en los pacientes con hepatopatía crónica (sobre todo con enfermedad avanzada) pudiera ser que el principal determinante de la respuesta a la vacuna fuese la gravedad de la disfunción hepática.

En conclusión, la pauta clásica de vacunación recomendada para pacientes cirróticos produce una respuesta limitada: el paciente hepático es el paradigma del mal respondedor a la vacunación frente al VHB. Tras la cuarta dosis del sexto mes se obtiene un incremento moderado (24%) en la tasa de seroconversión respecto a la pauta acelerada de tres dosis (0, 1 y 2 meses), hecho éste especialmente observado en los pacientes con mejor función hepática. La revacunación completa incrementa en mayor grado (aproximadamente en un 50%) la tasa de seroconversión. A la vista de nuestros resultados y de lo referido en la literatura, parece razonable pensar que un primer ciclo de vacunación acelerada de tres dosis de 40 µg a los 0, 1 y 2 meses, seguido de un segundo ciclo igual en los no respondedores (pauta de revacunación acelerada, de nuevo, a los 0, 1 y 2 meses), podría mejorar la tasa de respuesta obtenida con la pauta estándar recomendada de cuatro dosis de 40 µg a los 0, 1, 2 y 6 meses, pudiendo ser administrada en un período de tiempo inferior, factor éste muy a tener en cuenta en los pacientes candidatos a TH, que tienen un tiempo variable pero limitado para obtener la seroconversión antes del TH. Esta hipótesis queda resumida en la **Figura II**.

Figura II. Esquema de las diferentes estrategias de vacunación frente al VHB en pacientes con cirrosis candidatos a TH.



3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Comparar la tasa de respuesta obtenida con dos regímenes distintos de revacunación frente al VHB en pacientes cirróticos candidatos potenciales a TH que no han obtenido seroconversión (*antiHBs* inferior a 10 mUI/ml) tras tres dosis IM de 40 µg a los 0, 1 y 2 meses:

- a) pauta estándar (rama de práctica clínica habitual): cuarta dosis de vacuna de 40 µg al sexto mes (dosis única de refuerzo);
- b) pauta alternativa (rama experimental): repetición del ciclo completo vacunal con tres dosis de 40 µg a los 0, 1 y 2 meses (nueva tanda similar de vacunación).

3.2. Objetivo secundario

Valorar, para ambas pautas y en global, la posible asociación de la inmunogenicidad obtenida con factores generales ya conocidos de respuesta postvacunal (variables independientes relacionadas): edad, DM2, IMC, *antiHBc* y severidad y etiología de la enfermedad hepática^{56,60,158}.

4. DISEÑO: PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Tipo de estudio

Ensayo clínico aleatorizado y abierto, fase III, destinado a evaluar la eficacia de dos pautas de revacunación frente al VHB en pacientes cirróticos candidatos potenciales a TH (*EudraCT -European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database-: 2011-005372-42; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01884415*).

La promotora del ensayo fue la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI). El investigador principal (IP) fue el Dr. Juan Manuel Pascasio Acevedo, de la Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo del HUVR de Sevilla. Otros investigadores (colaboradores) del ensayo, todos ellos del mismo centro, fueron Raquel Valencia Martín (Medicina Preventiva y Salud Pública), Isabel Aguilera García (Inmunología), Clara María Rosso Fernández (FISEVI), Miguel Ángel Gómez Bravo (Cirugía Hepatobiliar y Trasplante), Trinidad Desongles Corrales (Farmacia Hospitalaria), José Manuel Sousa Martín, María Teresa Ferrer Ríos, Ignacio Gutiérrez Domingo, José Luis Márquez Galán y Álvaro Giráldez Gallego (Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo). La entidad responsable de la monitorización fue la Unidad de Investigación y Ensayos Clínicos (UIEC) del HUVR de Sevilla. El código del ensayo fue "HEPATOTRAS".

4.2. Ámbito del estudio

Pacientes cirróticos evaluados en el HUVR de Sevilla como potenciales candidatos a TH, con indicación de vacunación frente al VHB (*HBsAg* negativo y *antiHBs* negativo) y que no obtengan respuesta (*antiHBs* inferior a 10 mUI/ml) tras un primer ciclo de vacunación de tres dosis IM de 40 µg a los 0, 1 y 2 meses.

4.3. Cálculo del tamaño muestral

Se empleó el *software Ene 3.0*. Para conseguir una potencia del 80% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula (H_0 : pauta A=pauta B), mediante un test de *Chi* cuadrado bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta un nivel de significación estadística del 5%, asumiendo que la tasa de respuesta en el grupo de referencia sería del 24%¹⁵⁶ y en el grupo experimental del 50%^{154,158}, y considerando que la proporción de unidades experimentales (pacientes) en el grupo de

referencia respecto al total es del 50%, se estimó que era necesario incluir 53 pacientes en el grupo de referencia y 53 pacientes en el grupo experimental, constituyéndose una muestra total de 106 unidades experimentales en el estudio. Asimilando que el porcentaje esperado de abandonos iba a ser del 11%, sería necesario reclutar 60 pacientes en el grupo de referencia y 60 pacientes en el grupo experimental, sumando un total de 120 unidades experimentales en el estudio.

De acuerdo con estos datos se estimó necesario un periodo de inclusión de 36 meses y una duración aproximada del ensayo de tres años, considerada desde la inclusión del primer paciente reclutado hasta el final del seguimiento (última visita) del último paciente incluido.

4.4. Criterios de inclusión

Se hubieron de cumplir todas y cada una de las siguientes circunstancias:

- padecer una cirrosis y ser potencial candidato a TH;
- poder permanecer en lista de espera de TH, en el caso de ser incluido en la misma, más de seis meses desde la inclusión en el ensayo, en relación con la supervivencia libre de TH estimada por el investigador;
- haber recibido tratamiento previo con la vacuna *HBVAXPRO*[®] 40 µg, sin respuesta tras las tres primeras dosis IM a los 0, 1 y 2 meses: se definió un paciente como no inmunizado en ausencia de seroconversión (si su título de *antiHBs* era inferior a 10 mUI/ml, a los 35±5 días de la última dosis);
- tener una edad superior o igual a 18 años;
- presentar un test de gestación negativo, en mujeres en edad fértil;
- haber otorgado el consentimiento por escrito, tras la correspondiente información previa.

4.5. Criterios de exclusión

Cualquiera de las siguientes circunstancias supuso una condición de exclusión para la participación en el ensayo:

- tener una contraindicación absoluta para la vacunación (antecedente de alergia a algún componente, por ejemplo);
- presentar anticuerpos frente al VIH u otro tipo de inmunosupresión específica;
- haber conseguido la seroconversión (*antiHBs* superior o igual a 10 mUI/ml) tras las tres primeras dosis de vacuna (estos pacientes continuaron con la pauta estándar y recibieron la cuarta dosis a los seis meses);
- padecer una insuficiencia renal crónica en terapia renal sustitutiva;

- estar embarazada o en periodo de lactancia.

4.6. Criterios de retirada

Cualquiera de las siguientes circunstancias supuso una condición que motivó la retirada del paciente del ensayo:

- no seguir los controles establecidos (no haber acudido a dos visitas consecutivas o no recibir alguna dosis, en el periodo de estudio);
- sufrir cualquier circunstancia que obligase a un cambio o abandono de la pauta asignada de tratamiento (como situaciones más probables, desarrollar intolerancia a la vacuna o efectos adversos graves, incluyendo el fallecimiento);
- ser sometido a TH;
- quedarse embarazada en el periodo del estudio.

4.7. Descripción de la intervención, unidad de análisis e instrumento de medida

La asignación a cada una de las dos pautas de tratamiento se realizó mediante aleatorización simple, en proporción 1:1. Durante la fase de cálculo del tamaño muestral, se generó simultáneamente una lista de asignación aleatoria, que quedó custodiada por la UIEC del HUVR de Sevilla; una vez identificado un potencial candidato y tras la firma del imprescindible consentimiento informado, se obtuvo, y posteriormente comunicó, el correspondiente código de asignación de tratamiento a los responsables del ensayo.

La denominación genérica del producto a estudio fue “antígeno de superficie de la hepatitis B”, con código según la *ATC -Anatomical Therapeutic Chemical- classification system* “antígeno purificado de superficie de la hepatitis B”. Con respecto a su forma farmacéutica, para ambas pautas, la vacuna empleada fue *HBVAXPRO® 40 µg (Aventis Pasteur MSD)*, un vial por dosis, vía IM, en el músculo deltoides. Se incluye la ficha técnica del producto a estudio en el **Anexo I**, donde consta toda la información pertinente con respecto a las contraindicaciones, advertencias y precauciones de empleo. La administración de la vacuna se realizó de forma indistinta tras el suministro de la misma por la Farmacia General del HUVR de Sevilla; la persona que actuó como directora técnica responsable del almacenado, etiquetado, dispensación y distribución de los medicamentos objeto del estudio fue la farmacéutica Juliana Martínez Atienza.

Se inició en la pauta experimental un segundo ciclo vacunal con tres dosis (0, 1 y 2 meses). La pauta estándar (práctica clínica habitual) consistió en la aplicación de una cuarta dosis de vacuna (refuerzo) al sexto mes. En conjunto se emplearon cinco meses (periodo de intervención) desde la primera dosis de vacuna en la pauta B (experimental)

y seis meses en la pauta A (grupo control). Adicionalmente fue necesario un seguimiento posterior (periodo de observación) para comprobar la inmunización, similar en ambos grupos (35 ± 5 días).

La respuesta serológica postvacunal (unidad de análisis) se midió de nuevo mediante la determinación del título de *antiHBs*, considerándose respuesta a la vacuna como un nivel superior o igual a 10 mUI/ml:

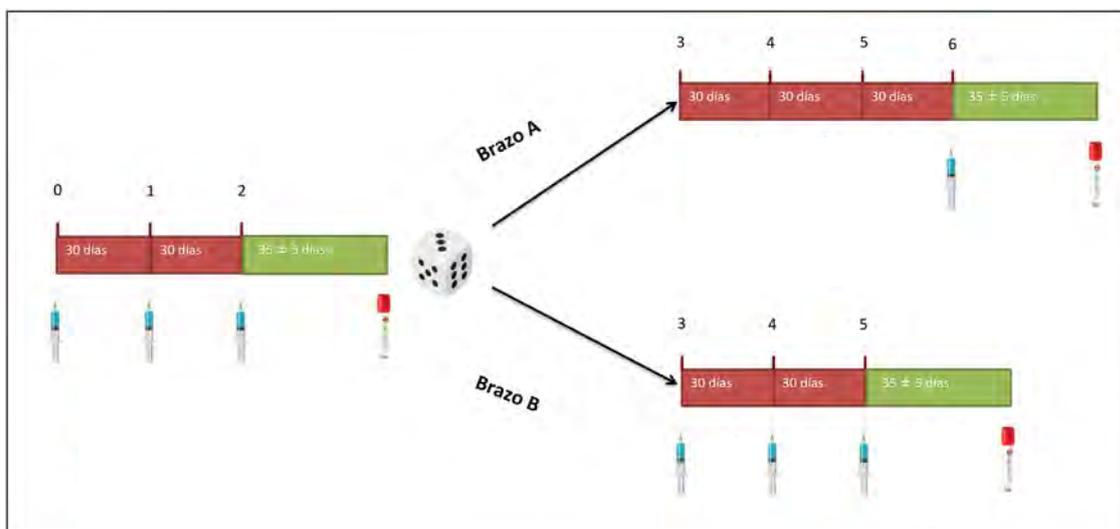
a) tras 35 ± 5 días de haber completado la pauta estándar, tras la administración de la cuarta dosis (a los seis meses), en el grupo control;

b) tras 35 ± 5 días de haber terminado de administrar el segundo ciclo de vacunación, a los 0, 1 y 2 meses (a los cinco meses), en la pauta experimental.

El instrumento de medida empleado para comprobar el desarrollo de seroconversión fue la determinación, por medio de electroquimioluminiscencia, del título de *antiHBs*, según el calendario establecido. Se empleó el analizador serológico correspondiente del módulo *cobas e 602 (Roche Diagnostics)* según las instrucciones del fabricante*. Se emplearon los reactivos compatibles *Elecsys® Anti-HBs II*, con un coeficiente de variación en muestras positivas del 3,4-6,8% y con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,45-99,78%.

Todos los asuntos relacionados con la descripción de la intervención quedan reflejados en la **Figura III**.

Figura III. Representación esquemática del diseño del ensayo clínico.



* Disponible en <https://diagnostics.roche.com>

4.8. Protocolo de seguimiento de los pacientes

Los datos que habían de ser necesariamente registrados se incluyeron en el correspondiente “cuaderno de recogida de datos” (CRD), en el que se recogieron, entre otros, las variables demográficas (edad, sexo), la enfermedad de base, los criterios de inclusión, los antecedentes médicos y quirúrgicos relevantes, el tratamiento asignado, la adherencia al mismo, los datos del seguimiento clínico y analítico y la aparición de efectos adversos. Los investigadores recogieron de forma explícita, como documento fuente, el código de la etiqueta de la medicación a estudio para cada paciente. Adicionalmente, se aseguró la trazabilidad de los tratamientos, por medio de un registro sistemático, en el CRD, del nombre comercial, cantidad empleada y número de lote del fármaco dispensado, en cada visita y para cada sujeto. La monitorización incluyó, además, la contabilización de los productos no usados en cada visita. Fue el CRD, pues, la principal herramienta empleada como fuente secundaria de información, tal y como se muestra en el **Anexo II**.

En la **Tabla III** se muestra el protocolo de seguimiento de los pacientes durante el ensayo clínico para la rama A. La visita 1 (V1) fue la de selección o basal y se produjo a los 35 ± 5 días de la tercera dosis de vacuna del ciclo inicial (0, 1 y 2 meses), realizado en régimen de práctica clínica habitual. La visita 2 (V2) fue en este brazo fundamentalmente de intervención, al sexto mes de haber comenzado el primer ciclo vacunal. La visita 3 (V3) fue básicamente de seguimiento y coincidió con la visita final: en ella se evaluó la respuesta al tratamiento.

Tabla III. Protocolo de seguimiento en el brazo A (pauta clásica)

	<u>V1</u>	<u>V2</u>	<u>V3</u>
Criterios de inclusión/exclusión	X		
Test de embarazo*	X		
Información al paciente	X		
Consentimiento informado	X		
Historia clínica	X		
Evaluación de medicación concomitante	X	X	X
Exploración física	X	X	X
Aleatorización	X		
Analítica	X		X [§]
Evaluación de la severidad de la cirrosis	X		X [§]
Vacunación		X	
Evolución clínica [§]	X	X	X
Serología postvacunal [#]			X

*En mujeres en edad fértil. [§] Evaluación de la seguridad. [#] Evaluación de la eficacia.

En la **Tabla IV** se muestra el protocolo de seguimiento de los pacientes durante el ensayo clínico para la rama B. La V1 en esta pauta coincidió cronológicamente con la de la pauta A pero, además de la selección y aleatorización del paciente, ya comenzó en este caso la intervención, administrándose la primera dosis del segundo ciclo, ya en situación controlada. La segunda y tercera dosis se administraron en las V2 y V3 en este brazo de tratamiento, respectivamente. La visita 4 (V4) fue la visita final, de seguimiento y de valoración de la eficacia vacunal.

Tabla IV. Protocolo de seguimiento en el brazo B (pauta experimental)

	<u>V1</u>	<u>V2</u>	<u>V3</u>	<u>V4</u>
Criterios de inclusión/exclusión	X			
Test de embarazo*	X			
Información al paciente	X			
Consentimiento informado	X			
Historia clínica	X			
Evaluación de medicación concomitante	X	X	X	X
Exploración física	X	X	X	X
Aleatorización	X			
Analítica	X			X [§]
Evaluación de la severidad de la cirrosis	X			X [§]
Vacunación	X	X	X	
Evolución clínica [§]	X	X	X	X
Serología postvacunal [#]				X

*En mujeres en edad fértil. [§] Evaluación de la seguridad. [#] Evaluación de la eficacia.

La determinación del título de *antiHBs* a los 35±5 días después de haber administrado el ciclo completo inicial de vacunación definió a los pacientes como no respondedores y fue la estrategia empleada en la política de reclutamiento. En el caso de los *antiHBc*²³, su positividad previa se había evaluado en la fase previa a la inclusión, para determinar el estatus prevacunal, dentro de la serología convencional realizada en práctica clínica habitual, que incluía, entre otros, anticuerpos frente al VIH (criterio de exclusión) y al VHC. Con respecto a las determinaciones serológicas efectuadas en el estudio, nuestro laboratorio contaba con el informe positivo, como centro participante, del Programa de Control de Calidad Externo de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.

El diagnóstico de cirrosis se asumió si existía confirmación histológica o datos clínicos, biológicos, analíticos, elastométricos y/o ecográficos de la misma^{159,160}.

* Disponible en <https://www.seimc.org/contenidos/ccs>

La anamnesis inicial incluyó datos demográficos generales (edad, sexo) y antecedentes médicos relevantes, como la DM2, e incluyendo alergias a las vacunas previamente administradas o insuficiencia renal en terapia renal sustitutiva (criterios ambos de exclusión). Estos datos se recogieron a través del interrogatorio directo y de las historias clínicas de los pacientes. La evaluación de la etiología y de las complicaciones previas de la enfermedad hepática (ascitis y EH) se obtuvo de las mismas fuentes primarias de información. La etiología etílica de la enfermedad hepática se estableció de forma no excluyente cuando la ingesta de alcohol diaria promediada había sido superior a 80 g en hombres y a 60 g en mujeres, durante al menos diez años¹⁶¹. La etiología por VHC se asumió también de forma no excluyente según las recomendaciones de las guías internacionales¹⁶²; en estos pacientes, la situación posterior de respuesta viral sostenida tras tratamiento antiviral no negó la etiología por VHC, si ésta era la predominante. Para otras causas de enfermedad hepática crónica se consideraron los criterios diagnósticos establecidos en las guías de la *EASL*¹⁶³⁻¹⁶⁸. El diagnóstico de CHC se estableció, asimismo, según criterios radiológicos y/o histológicos, de acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales¹¹⁰.

La exploración física incluyó en cada visita, entre otros aspectos, la evaluación de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), de la frecuencia cardiaca, de la temperatura axilar y de la presencia de ascitis y/o EH. Adicionalmente, en la visita basal, se registraron datos sobre la talla y el peso. La presencia simultánea de EH basalmente impedía la firma del consentimiento informado, por lo que estos pacientes no pudieron ser incluidos.

Únicamente se requirió extracción sanguínea en los momentos indicados, que se hizo coincidir, en lo posible, con otras determinaciones necesarias para el control de la enfermedad hepática, según práctica clínica habitual. De todos los datos de la analítica inicial se extrajeron los más relevantes en relación con el estudio. Se emplearon las cifras de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas, como marcadores de hiperesplenismo y de función inmune. Los valores de bilirrubina, de *INR* y de albúmina se utilizaron como representativos de la disfunción hepática, y los de creatinina y *Na* plasmático, como indicadores de la disfunción renal. Nuestro laboratorio clínico contaba, para todas las determinaciones efectuadas, con un nivel de certificación avanzado, según documentación expedida por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía.

No había ninguna medicación especialmente contraindicada en el estudio; sólo hubo de tenerse en cuenta la práctica habitual y las precauciones e interacciones detalladas en la ficha técnica del producto. La obtención de información sobre medicación concomitante -con especial énfasis en la relacionada con el manejo de la hepatopatía: rifaximina, diuréticos y betabloqueantes no selectivos (BBNS)- y la evaluación clínica (en busca de efectos adversos, fundamentalmente, y criterios de

retirada) se realizó en cada visita en ambos brazos y lo mismo sucedió con la exploración física. Del mismo modo, la evaluación de la gravedad de la enfermedad, para ambas pautas, se realizó por medio de datos clínicos y analíticos en las visitas inicial y final. La aparición de ascitis o EH o el empeoramiento de cualquiera de ellas (si estaban presentes en V1), durante el seguimiento, se consideraron acontecimientos adversos: estos aspectos se consideraron para la evaluación de la gravedad de la hepatopatía en la visita final, como una medida adicional de la seguridad del ensayo. El grado de cumplimiento del protocolo se evaluó, según los criterios de retirada del ensayo, en cada una de las visitas según lo requerido en cada brazo de tratamiento.

4.9. Variables incluidas en el estudio

La variable objetivo, resultado, principal y dependiente fue la seroconversión (*antiHBs* superior o igual a 10 mUI/ml -dicotómica-) tras la administración de las pautas de vacunación correspondientes. El porcentaje de pacientes (tasa de respuesta) que consiguió seroconversión fue la medida de la eficacia para cada uno de los brazos del ensayo. Para obtener información adicional se empleó una versión cuantitativa continua de la misma variable (el título obtenido de *antiHBs*). Con fines prácticos se recodificó de nuevo esta variable, utilizando los puntos de corte de 100 y 200 mUI/ml.

Las variables independientes o secundarias fueron aquellas que se conoce por la literatura que se pueden asociar con la respuesta vacunal. La pauta aleatoriamente asignada fue la variable -también dicotómica- cuya hipótesis nula (igualdad de eficacia para ambos brazos) pretendimos poner prueba en nuestro estudio, analizando la respuesta obtenida tanto por intención de tratamiento (*ITT -intention to treat-*) como por protocolo (*PP -per protocol-*), ajustando, pues, la eficacia al grado de cumplimiento.

Conocer la relación existente entre la respuesta obtenida y otros factores asociados con la inmunogenicidad vacunal (edad, DM2, IMC, *antiHBc* y severidad y etiología de la enfermedad hepática) constituyó el objetivo secundario de nuestro estudio. La aleatorización fue simple y en proporción 1:1, según brazo, por lo que no pudo garantizarse por completo con esta única medida, que dichos factores se distribuyeran de forma similar entre los pacientes de los grupos experimental y control o comparador (potenciales variables confusoras). Por otra parte, de todas las posibles variables capaces de intervenir en la tasa de respuesta obtenida según el brazo asignado, las más sospechosas eran aquellas que evaluaban el compromiso funcional hepático y/o la gravedad de la cirrosis (potenciales variables modificadoras del efecto de la intervención).

En la **Tabla V** se muestran las principales variables originales (desagregadas), sus unidades de medida (si procede) y la fuente primaria de información de la que se obtuvieron.

Tabla V. Variables originales incluidas en el estudio

	<u>Unidades</u>	<u>Fuente de información</u>
<i>antiHBc</i>	n/% (positivos)	Reclutamiento
Brazo ¹	n/% (A=B)	Aleatorización
Edad	años	Historia clínica
Sexo	n/% (hombres)	Historia clínica
Talla	m	Exploración física V1
Peso	Kg	Exploración física V1
PAS	mm Hg	Exploración física V1
PAD	mm Hg	Exploración física V1
DM tipo II ²	n/% (presente)	Historia clínica y analítica V1
CHC	n/% (presente)	Historia clínica
Etiología ³	n/%	Historia clínica
BBNS	n/% (presente)	Evaluación medicación concomitante
Diuréticos	n/% (presente)	Evaluación medicación concomitante
Rifaximina	n/% (presente)	Evaluación medicación concomitante
Hemoglobina	g/dl	Analítica
Leucocitos	x10 ⁶ /l	Analítica
Neutrófilos	x10 ⁶ /l	Analítica
Linfocitos	x10 ⁶ /l	Analítica
Plaquetas	x10 ⁹ /l	Analítica
Bilirrubina	mg/dl	Analítica
<i>INR</i>		Analítica
Albúmina	g/dl	Analítica
Creatinina	mg/dl	Analítica
Na	mEq/l	Analítica
Ascitis (grado) ⁴	n/%	Evolución clínica
EH (grado) ⁵	n/%	Evolución clínica
Cumplimiento	n/% (adecuado)	Evolución clínica
<i>antiHBs</i>	n/% (positivos)	Serología postvacunal

antiHBc: hepatitis B core antibody; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; DM: diabetes mellitus; CHC: carcinoma hepatocelular; BBNS: betabloqueantes no selectivos; *INR*: international normalized ratio; Na: sodio; EH: encefalopatía hepática; *antiHBs*: hepatitis B surface antibody.

¹ La aleatorización en proporción 1:1 aseguró igual número de pacientes para cada brazo. ² Se definió según los siguientes criterios¹⁶³: a) glucemia (mg/dl) al azar ≥ 200 junto con clínica cardinal; b) glucemia en ayunas (al menos de ocho horas) ≥ 126 ; c) glucemia ≥ 200 , tras sobrecarga oral con 75 g de glucosa, y; d) hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$. ³ Recogida de forma descriptiva, incluyendo posibles etiologías verosímilmente simultáneas (VHC más alcohol, por ejemplo). ⁴ Se clasificó¹⁶⁹ en: ausente, grado I (sólo detectable por ecografía, no clínicamente), grado II (moderada, detectable clínicamente), y, grado III (importante, con tensión abdominal secundaria). ⁵ Se categorizó, si presente, en cuatro grados, según la clasificación de *West Haven*⁹².

Con objeto de poder comparar los resultados obtenidos con los descritos en la literatura, las variables desagregadas basales fueron transformadas y/o recodificadas en otras (compuestas) más complejas, tal y como se muestra en la **Tabla VI**, en la que se

detallan igualmente las unidades de medida y las fuentes primarias de información de las mismas. El IMC elevado se ha descrito, como un predictor de escasa respuesta a la vacuna frente al VHB. A su vez, la presión arterial media (PAM) es un indicador de la disfunción circulatoria sistémica, que acompaña a la enfermedad hepática avanzada. Con el propósito de evaluar su capacidad de predecir la respuesta vacunal obtenida, los datos sobre la gravedad de la cirrosis se obtuvieron sólo de la evaluación y exploración clínica basales, de la medicación concomitante en la V1 y de la primera analítica del ensayo.

Tabla VI. Variables compuestas incluidas en el estudio

	<u>Unidades</u>	<u>Fuente de información</u>
<u>IMC</u> Peso/(Talla) ²	Kg/m ²	Exploración física V1
<u>PAM</u> [(PAS-PAD)/3] + PAD	mm Hg	Exploración física V1
<u>CP</u> Bilirrubina ¹ (mg/dl) <2: +1; 2-3: +2; >3: +3	puntos	Analítica (V1)
<u>INR</u> <1,8: +1; 1,8-2,3: +2; >2,3: +3		
Albúmina (g/dl) >3,5: +1; 2,8-3,5: +2; <2,8: +3		
Ascitis Ausente: +1; moderada ² : +2; severa ³ : +3		Historia clínica, exploración física y evaluación medicación concomitante (V1)
EH Ausente: +1; grado I-II ⁴ : +2; grado III-IV: +3		
<u>MELD</u> ⁵ $9,57 \cdot \ln(\text{Cr}) + 3,78 \cdot \ln(\text{Bb}) + 11,2 \cdot \ln(\text{INR}) + 6,43$	puntos	Analítica (V1)
<u>MELD-Na</u> ⁶ $\text{MELD-Na} - [0,025 \cdot \text{MELD} \cdot (140 - \text{Na})] + 140$	puntos	Analítica (V1)

IMC: Índice de masa corporal; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CP: Child-Pugh; INR: international normalized ratio; EH: encefalopatía hepática; MELD: model for end-stage liver disease; Na: sodio.

¹ En el caso de colangitis biliar primaria⁷⁶ se aplicó la siguiente corrección: <4: +1; 4-10: +2; >10: +3. ² Con esta puntuación¹⁶⁹ se incluyó la ascitis grado II y/o grado I o ausente gracias a terapia previa con diuréticos. ³ En esta categoría⁹⁵ se incluyó la ascitis tensa o refractaria a tratamiento con diuréticos; los pacientes portadores de un TIPS por esta indicación se incluyeron siempre con esta puntuación. ⁴ Los episodios previos y en profilaxis con rifaximina⁹² se consideraron dentro de esta categoría. ⁵ El valor mínimo⁸⁰ de la creatinina (Cr), de la bilirrubina (Bb) y del INR fue de 1, y el máximo para la Cr, de 4; *ln*: logaritmo neperiano. ⁶ El valor máximo¹¹¹ del Na fue de 140; si el MELD era de 11 o menos puntos, el MELD-Na se hizo coincidir con el MELD, de forma voluntaria¹¹².

Finalmente, algunas variables cuantitativas continuas se recalificaron como cualitativas, de más fácil manejo, de acuerdo con los datos de estudios previos¹⁵⁸. Con respecto a la edad, por ejemplo, se construyeron dos categorías: menores o iguales y mayores de 55 años. Con respecto al IMC se dividieron los casos de manera descriptiva¹⁶³ entre aquellos con IMC normal o por debajo de lo normal (menor de 25 Kg/m²), con sobrepeso (IMC entre 25 y 29,9 Kg/m²) o con obesidad (IMC mayor de 30 Kg/m²), para posteriormente separar a los sujetos entre obesos y no obesos, según el punto de corte de 30 Kg/m².

Del mismo modo y con fines prácticos, las variables compuestas que medían gravedad basal de la enfermedad hepática fueron posteriormente sometidas a nuevos tratamientos, confeccionándose nuevas variables, más pragmáticas, que permitieron comparar nuestros datos con los de la literatura¹⁵⁸. De esta forma, la puntuación total de la escala de *CP* se estableció como la suma de los puntos asignados (entre 1 y 3) para cada uno de sus cinco ítems, con un valor total teórico posible de entre 5 y 15 puntos⁷⁸. Dado que no se incluyeron pacientes con EH presente en el momento de la entrevista inicial - puesto que impedía la obtención del consentimiento informado-, y los que tenían antecedentes de EH, de cualquier grado⁹², se incluyeron sólo en el caso de que tuviesen esta complicación controlada con medicación (rifaximina) y, en tal caso, con una puntuación máxima de sólo 2 puntos para dicho ítem, la puntuación máxima real para la escala de *CP* en nuestra muestra fue de 14 puntos. A su vez los pacientes fueron clasificados en los clásicos estadios⁷⁸, como *CP* clase: A (5-6 puntos), B (7-9 puntos) y C (10 puntos o más). Por último, los casos fueron reclasificados como *CP* no avanzado (*CP* clase A) o avanzado (*CP* clases B-C).

En el caso del *MELD*⁸⁰ y del *MELD-Na*¹¹¹, la puntuación teórica posible para dichos índices osciló entre 6 y 40 puntos. Los casos fueron recodificados como aquellos con índice de *MELD* no avanzado (menos de 15 puntos) o avanzado (15 puntos o más)¹⁰⁷. Los pacientes con *MELD* mayor de 11 puntos fueron, asimismo, recategorizados como con índice de *MELD-Na* no avanzado (menos de 15 puntos) o avanzado (15 puntos o más)¹¹².

Además, atendiendo sólo a aspectos clínicos, los casos fueron definidos como descompensados (si tenían dos o más puntos para los ítems ascitis o EH de la clasificación de *CP*) o compensados (en el caso contrario). De esta manera, dentro de los pacientes descompensados se incluyeron aquellos que tenían en el momento de la inclusión cualquier grado de ascitis⁹⁵, o aquellos sin ascitis presente, pero con antecedentes de la misma, que requerían terapia con diuréticos para su control¹⁶⁹, y/o aquellos con EH previa (de cualquier grado) -en este último caso siempre que estuviese adecuadamente controlada con rifaximina-⁹². Por lo tanto, la evaluación de la medicación concomitante en V1 fue crítica para categorizar a los pacientes como compensados o descompensados.

Las variables de seguridad se desarrollan, por separado y de forma expresa, en el apartado 4.11.

4.10. Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico *SPSS 21.0*. En el análisis descriptivo se estudió la distribución de frecuencias para variables cualitativas y se realizaron medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. Se realizó dicho análisis exploratorio en global y por subgrupos. Para conocer la distribución (normal o no) de las variables cuantitativas, se empleó el test no paramétrico de *Kolmogorov-Smirnov* para muestras independientes, tanto en la muestra global como por subgrupos. No obstante, para mostrar los datos de una forma homogénea, las variables cuantitativas se describieron finalmente siempre (en la muestra total y por subgrupos) según se distribuyeron en el total de la serie: en el caso de seguir una distribución normal se empleó la media y la desviación estándar (DE) y, en los restantes casos, se emplearon la mediana y los percentiles 25 (P_{25}) y 75 (P_{75}).

Para la comparación entre subgrupos se realizó un análisis bivalente en el caso de variables cualitativas dicotómicas, mediante el test de *Chi* cuadrado o el test exacto de *Fisher*, cuando así fue preciso. Para la comparación entre variables dicotómicas y variables continuas de distribución normal se empleó el test de la *t* de *Student* para muestras independientes o el test de *U* de *Mann Whitney* para muestras independientes, cuando la distribución de la variable continua no era simétrica. Se consideró un valor de p menor de 0,05 como aquel que podría detectar diferencias estadísticamente significativas.

El análisis comparativo de la distribución de las variables según brazo de tratamiento pretendía identificar potenciales variables de confusión. El análisis comparativo según respuesta (contraste de hipótesis) pretendía identificar los factores asociados con la misma, sobre todo según la intervención asignada (análisis por *ITT*) y según el grado de cumplimiento de la misma (análisis *PP*). En el análisis inferencial se estimó, para cada variable asociada, la *Odds Ratio* (*OR*) como medida de su efecto, con su correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95%, realizando inicialmente un análisis bivalente (*OR* cruda). Tras la identificación de las variables sospechosas de estar relacionadas con la respuesta, se realizó un análisis multivariante no automático, mediante regresión logística, para comprobar qué variables mantenían dicha relación de forma independiente y para estimar el efecto de las mismas (potenciales variables modificadoras) sobre el que producía la variable independiente principal, el brazo de tratamiento, en la respuesta obtenida (*OR* ajustada). En la construcción del modelo se seleccionaron las variables según criterios clínicos de entre aquellas que presentaban significación estadística ($p < 0,1$), preferiblemente en su versión cuantitativa (más

informativa), evitando la duplicidad y la colinealidad y siguiendo, en conjunto, el principio de parsimonia.

Aproximadamente a la mitad del reclutamiento total (60 pacientes) se realizó un primer análisis estadístico, para determinar posibles problemas de seguridad o de confirmación o no de la hipótesis nula de igualdad.

4.11. Seguridad

4.11.1. Variables de seguridad

La variable principal para el análisis de seguridad y tolerabilidad fue la presencia de acontecimientos y reacciones adversas (de cualquier tipo) ocurridos desde el momento de la administración de la vacuna (en ambas ramas). Otros aspectos evaluados como *endpoints* secundarios fueron la mortalidad y la aparición de toxicidad grado III-IV (posible, probable o definitivamente relacionada con el fármaco del estudio, a juicio del IP).

Los ítems de seguridad se analizaron de forma descriptiva y no se consideró ninguno de ellos, en sí mismo y de forma directa, como una variable secundaria o independiente relacionada con la respuesta. Sí se consideró, obviamente, su potencial efecto sobre el cumplimiento del protocolo y, por lo tanto, sobre la diferencia entre los resultados obtenidos, analizados por *ITT* o *PP*.

4.11.2. Evaluación de la seguridad

La seguridad se evaluó fundamentalmente por medio de la entrevista clínica y la exploración física en cada una de las visitas (según brazo asignado): queda reflejada por medio del ítem “evolución clínica” en las **Tablas III y IV**. Además, se empleó la analítica general de la visita final como una medida adicional de la seguridad del ensayo. Tanto los síntomas referidos como los signos clínicos y los datos de laboratorio fueron recogidos en el CRD, una vez clasificados según su intensidad y gravedad.

El documento de referencia para valorar los aspectos de seguridad fue similar para todos los pacientes, estuvo definido en el protocolo del estudio y formó parte de la documentación enviada al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y a las autoridades competentes, en la solicitud de autorización del ensayo clínico.

4.11.3. Definiciones

Acontecimiento adverso (AA)

Cualquier incidencia perjudicial para la salud de un sujeto, aunque no tuviera necesariamente relación causal con el tratamiento a estudio.

Es decir, se consideró AA cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad, temporalmente asociada con el uso del medicamento en investigación, independientemente de su relación con el mismo.

Reacción adversa (RA)

Toda reacción nociva y no intencionada al medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada, en la que se sospechó una relación causal con el fármaco a estudio.

Acontecimiento adverso grave (AAG) y reacción adversa grave (RAG)

Cualquier situación de las anteriores que, a cualquier dosis, provocase la muerte o amenazase la vida del sujeto, requiriese la hospitalización del paciente o prolongase una hospitalización previa, produjese invalidez o incapacidad permanente o importante, o diese lugar a una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación, se trataron también como graves aquellas sospechas de AA o RA que se consideraron relevantes desde el punto de vista clínico, aunque no cumplieran los criterios anteriores, incluyendo los eventos que requirieron una intervención para evitar que se produjera una de las consecuencias anteriormente descritas. Igualmente, se notificaron como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través del medicamento objeto de estudio.

El concepto “amenazar la vida del sujeto” se refirió a que, a juicio del IP, el paciente, en el momento del AA o RA, estuviese en riesgo real de morir (no a que dicho AA o RA hipotéticamente pudiera haber ocasionado la muerte, por ejemplo, en el caso de haber sido más intenso). Se tuvo especial cuidado en no confundir “grave” -descrito anteriormente- con “intenso”.

Reacción adversa inesperada (RAI)

Cualquier RA cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se correspondiesen con la información de referencia para el medicamento (la ficha técnica del producto en este caso) a estudio.

El carácter inesperado de una RA se basó en el hecho de no haber sido previamente observado (no en lo que pudiera ser anticipado en función de las propiedades farmacológicas del medicamento).

4.11.4. Notificación

Los investigadores comunicaron inmediatamente al promotor, a través de la UIEC del HUVR de Sevilla, todos los AAG, por medio del formulario diseñado a tal efecto (**Anexo III**). La comunicación somera inicial, telefónica o por correo electrónico, fue seguida de comunicaciones escritas posteriores, más pormenorizadas.

El promotor, vía UIEC, notificó a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) asociadas al medicamento en investigación en un plazo máximo de 15 días naturales; cuando la sospecha de RAGI ocasionó la muerte del sujeto (o amenazó su vida) la comunicación a la AEMPS se produjo en el plazo máximo de siete días naturales, siempre desde el momento del conocimiento del caso por parte del promotor. La información inicial comunicada a la AEMPS se complementó en los ocho días siguientes, siempre que fue posible.

Por otra parte, el promotor, por los mismos mecanismos, comunicó al CEIC implicado, de manera separada, en el plazo máximo de 15 días naturales, todas las sospechas de RAGI (o antes de siete días naturales, de nuevo, para las que produjeron la muerte o amenazaron la vida del participante).

Finalmente, el promotor y/o la UIEC, notificaron cualquier otra información sobre RAGI asociadas al medicamento en investigación cuando así lo dispuso el CEIC implicado, en el momento del dictamen favorable del estudio y, en cualquier caso, si la información suponía un cambio importante en el perfil de seguridad del producto sometido a estudio.

Además, se consideró obligatorio declarar los siguientes AA:

- un nuevo diagnóstico médico (se consideró AA el empeoramiento hasta grado III-IV de los signos y síntomas de un diagnóstico ya presente a la inclusión);
- cualquier toxicidad grado III-IV;
- cualquier situación que motivara la discontinuación de la pauta de vacunación del estudio, de forma temporal o permanente.

En cambio, no se comunicaron a la UIEC del HUVR de Sevilla los AAG verosímilmente producidos como consecuencia de la patología de base de la población a estudio:

- edema y/o ascitis, con la consiguiente necesidad de paracentesis;
- EH;
- ingresos para tratamiento intrahospitalario del CHC (quimioembolización o radiofrecuencia);
- CHC de diagnóstico en el periodo de estudio;
- hemorragia por rotura de varices esofágicas, con la consiguiente necesidad de tratamiento endoscópico o endovascular;
- síndrome hepatorenal;
- peritonitis bacteriana espontánea, infecciones de orina o neumonías, y;
- trombosis de la vena porta.

Las notificaciones expeditivas de RAGI se realizaron, cuando fue preciso, de acuerdo a la normativa específica y en los plazos estipulados (*Directiva 2001/20/CE, RD 223/2004*). El promotor se comprometió a notificar por esta vía toda aquella información que, de forma genérica, pudiera modificar la relación riesgo/beneficio del medicamento en investigación o bien determinar cambios sustanciales en su pauta de administración o, incluso, en la realización del ensayo, por ejemplo:

- un cambio cualitativo o un aumento en la tasa de aparición de las RAG esperadas, que se pudiera considerar clínicamente relevante;
- aquellas RAGI que ocurrieran después de la finalización del ensayo clínico y que fueran notificadas por parte del IP al promotor;
- nuevos acontecimientos relacionados con la realización del ensayo o con el desarrollo del medicamento en investigación y que probablemente afectasen a la seguridad de los sujetos, como:
 - AAG que puedan estar asociados con los procedimientos del ensayo y pudieran modificar la realización de éste;
 - un riesgo significativo para los sujetos participantes, como, por ejemplo, la falta de eficacia de un medicamento en investigación que se emplease para el tratamiento de una enfermedad grave que amenace la vida del paciente;
 - nuevos hallazgos importantes de seguridad procedentes de estudios con animales (como carcinogenicidad);
 - cualquier finalización prematura o interrupción temporal del ensayo clínico con el mismo medicamento en investigación por razones de seguridad, comunicado por otro centro y realizado por el mismo promotor;

- RAG relacionadas únicamente con un medicamento en investigación y que se considerasen relevantes (ya que éstas no están sometidas a las reglas generales de notificación expeditiva de casos individuales de RAGI), y;
- cualquier recomendación del comité de monitorización de datos, que fuese relevante para la seguridad de los sujetos.

Esta información relevante se notificó, si procedía, tan pronto como fue posible y no más allá de 15 días naturales después de que el promotor hubiera tenido conocimiento de dichos eventos. Además, si se obtuvo posteriormente información adicional que fuese relevante, se notificó, asimismo, de la manera más rápida posible.

4.11.5. Manejo clínico de la toxicidad

En general, para la toxicidad grado I, el paciente fue seguido cuidadosamente; no obstante, se mantuvieron las pautas de vacunación. Para la toxicidad grado II, el paciente fue igualmente seguido de forma cautelosa, pero se realizaron las pruebas de laboratorio y/o tantas visitas clínicas adicionales como fueron necesarias; las pautas de vacunación fueron en este caso temporalmente interrumpidas, a criterio del IP. Cualquier toxicidad grado III que, a juicio del IP, fuese debida a la pauta administrada, hizo interrumpir la pauta vacunal asignada. Cuando fue posible y, a discreción del IP, se intentaron discontinuar primero las medicaciones concomitantes (si se sospechaba que estaban contribuyendo a la toxicidad). Dependiendo de la naturaleza y gravedad de la toxicidad, del grado que alcanzó, de la posibilidad de explicaciones alternativas y/o del deterioro del paciente, la vacuna del estudio pudo reiniciarse posteriormente, a criterio del IP. Para cualquier grado de toxicidad recurrente grado III, la vacuna a estudio se interrumpió de forma temporal (o de forma permanente si así lo estimaba el IP). Cualquier toxicidad grado IV renal, hepática, cardíaca o hematológica, obligó a la suspensión inmediata de la pauta de vacunación que el paciente estuviese recibiendo. Para otro tipo de toxicidad grado IV, la pauta vacunal asignada se interrumpió temporalmente y pudo reiniciarse o retirarse permanentemente, a criterio del IP.

Las pruebas de laboratorio o los hallazgos clínicos realizados para la reevaluación fueron realizados e interpretados tan pronto como fue posible. Esta reevaluación sirvió de guía para el manejo del AA según el siguiente proceder:

- si en el momento de la reevaluación la toxicidad era grado III o menor:
 - si el paciente había continuado recibiendo la vacuna del estudio, el procedimiento a seguir se ajustó al nivel de toxicidad presente en el momento de la reevaluación;

- si el paciente no había continuado recibiendo la vacuna del estudio, se introdujeron o no las siguientes dosis del estudio a criterio del IP y teniendo en cuenta el nivel de toxicidad en el momento de la reevaluación;
- si la reevaluación mostró toxicidad grado IV, se retiró de forma permanente la vacuna del ensayo, pero permaneciendo el sujeto sometido a las visitas de seguimiento del estudio.

4.11.6. Discontinuación del estudio

Ciertos eventos o condiciones pudieron hacer necesaria la interrupción temporal o permanente de la medicación del estudio, como se indica en la sección precedente. Los pacientes que presentaron tales situaciones permanecieron “en el estudio” y fueron seguidos hasta la finalización del mismo según las guías y el esquema temporal establecido en el protocolo. Cualquier paciente que interrumpió la medicación del estudio temporalmente, la retomó, cuando fue posible, lo antes posible. Cuando la pauta vacunal del estudio se interrumpió de forma definitiva, se pudo sustituir por una pauta de vacunación (terapia subsiguiente), como una intervención ya fuera del ensayo, con su correspondiente seguimiento, a criterio del IP.

Discontinuación temporal

Desarrollo de toxicidad que, dependiendo de su naturaleza y gravedad, así lo requiriese, hasta que se resolviera, así como el desarrollo de cualquier otra condición médica que así lo aconsejase, todo ello a criterio del IP, y siempre pretendiendo que el periodo en el que el sujeto no estuviese siendo sometido a la medicación del estudio fuese lo más corto posible.

Discontinuación permanente

Desarrollo de toxicidad que, dependiendo de su naturaleza y gravedad, así lo requiriese; negativa del paciente a continuar el tratamiento; cualquier otra condición médica que hiciese considerar al IP que continuar la terapia del estudio no era la mejor opción.

4.12. Aspectos éticos y regulatorios

El estudio se llevó a cabo con financiación recibida para su proyecto a través de la convocatoria pública de Investigación Independiente del Ministerio de Sanidad y Política Social, en 2011, vía Instituto de Salud Carlos III (EC11-452). Nuestro estudio carecía de interés comercial alguno ya que la vacuna estaba ampliamente comercializada y la importancia de nuestra propuesta recaía en su aplicabilidad clínica:

mejorar notablemente la tasa de seroconversión, minimizar el riesgo de HBN y reducir de manera ostensible los costes derivados de la aplicación de profilaxis frente al VHB tras el TH. El promotor se comprometió a publicar los resultados, con independencia de cuáles fueran.

El CEIC de referencia fue el Comité Coordinador de Ética de Investigación Biomédica de Andalucía. No se comenzó el estudio hasta que se obtuvo su dictamen favorable (**Anexo IV**) así como la autorización del ensayo por parte de la AEMPS (**Anexo V**) y la conformidad por parte de los directores de las instituciones involucradas.

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de *Helsinki* y según la normativa legal vigente (*RD 223/2004*). Los documentos que constituían el archivo maestro del estudio incluyeron lo establecido en las Normas de Buena Práctica Clínica (*CPMP/ICH/135/95*). La normativa aplicable con respecto a seguridad se ha detallado ampliamente en un apartado específico previo. El promotor contrató una póliza de seguros de responsabilidad civil que cumplía con los requisitos necesarios (*artículo 8, RD 223/2004*).

4.12.1. Consentimiento informado

En la obtención y documentación del mismo, los investigadores cumplieron la legislación pertinente (*artículo 7, RD 223/2004*), las normas de la buena práctica clínica y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de *Helsinki*. El sujeto del ensayo otorgó su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevaba a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse en cualquier momento sin que ello le ocasionase perjuicio alguno. El consentimiento se documentó mediante una hoja de información para el sujeto y el propio documento de consentimiento (**Anexo VI**). La hoja de información contuvo únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y estaba redactada en la lengua propia del sujeto.

Cuando el sujeto del ensayo no era una persona adulta capaz de otorgar su consentimiento o no estaba en condiciones de hacerlo, se obtuvo éste a través de su representante legal, tras haber sido el mismo informado sobre los posibles riesgos, incomodidades y beneficios del ensayo. Cuando las condiciones del sujeto lo permitieron, éste prestó, además, su consentimiento para participar en el ensayo, después de haber recibido toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. Este consentimiento reflejó la presunta voluntad del sujeto y se pudo retirar en cualquier momento, sin perjuicio alguno para él. De hecho, el investigador tuvo en cuenta la voluntad de retirarse del ensayo, de la persona incapaz. En el caso de que el sujeto no fuera capaz para tomar decisiones, debido a su estado físico o psíquico,

y careciera de representante legal, el consentimiento lo prestaron las personas vinculadas al sujeto, por razones familiares o de hecho. En cualquier caso, tanto el sujeto participante en el ensayo clínico como su representante legal, pudieron revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derivara para el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno.

Las peculiaridades derivadas de la presencia de EH simultánea en un posible participante en el ensayo y la imposibilidad de firmar el consentimiento informado por este motivo, han sido detalladas en apartados precedentes.

4.12.2. Protección de datos

El IP garantizó que todas las personas implicadas en el estudio respetaran la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos participantes en el ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal (*Ley 15/1999, sobre la Protección de Datos de Carácter Personal*). De esta forma, se mantuvo en todo momento el anonimato de los sujetos. Sólo tuvieron acceso a la información personal de los participantes el IP, las Autoridades Nacionales y Autonómicas, el CEIC, los monitores del ensayo y el coordinador del estudio.

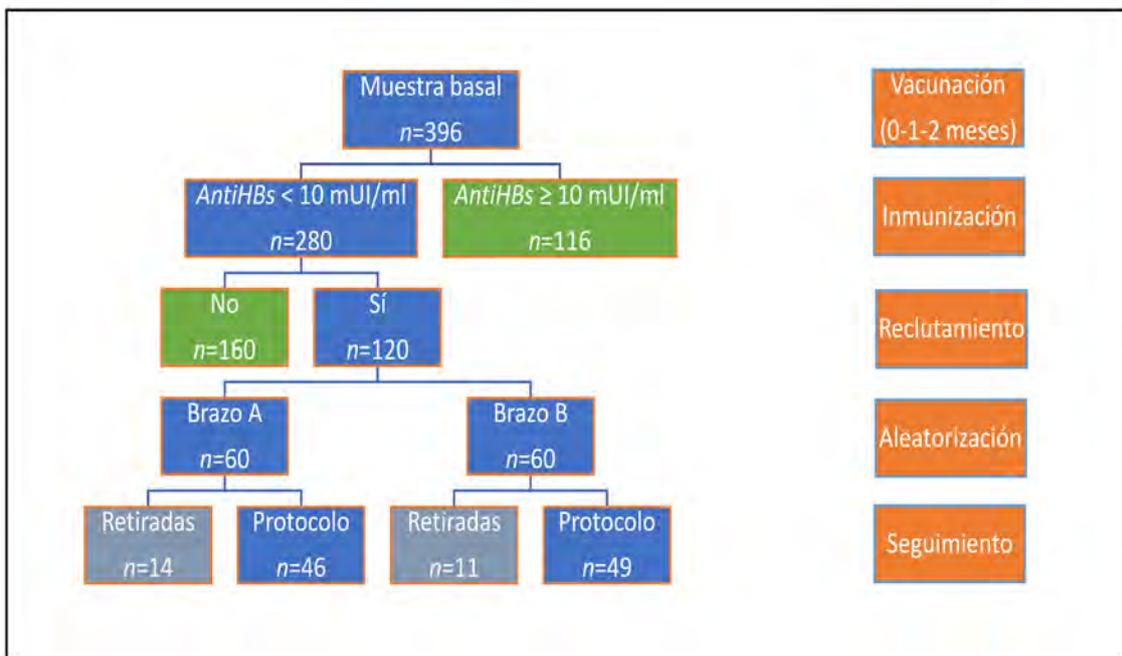
5. RESULTADOS

5.1. Análisis descriptivo

5.1.1. Flujo de pacientes

A lo largo de un periodo de 62 meses (entre el 7 de Septiembre de 2012 y el 16 de Noviembre de 2017) y dentro del protocolo instaurado en práctica clínica habitual, se vacunaron en nuestro centro con 3 dosis IM de 40 µg a los 0, 1 y 2 meses, un total de 396 pacientes con cirrosis hepática y potenciales candidatos a TH, en los que la tasa de respuesta fue del 29,3% (116/396); un 24,1% de estos pacientes inicialmente respondedores eran *antiHBc* positivos (28/116). Se consideraron no respuestas los abandonos, por cualquier motivo (*exitus*, TH o falta de adherencia), o la no consecución de un título postvacunal de *antiHBs* igual o superior a 10 mUI/ml (**Figura IV.A**). De entre los no respondedores ($n=280$), la tasa de reclutamiento fue del 42,9% (120/280). Tras la aleatorización 60 pacientes fueron incluidos en cada brazo de tratamiento. Consiguieron terminar por completo el estudio 95 pacientes (46 en el brazo A y 49 en el brazo B).

Figura IV.A. Diagrama de flujo según diseño.



5.1.2. Características basales

Los datos basales, en global, de los 120 pacientes incluidos en el estudio se muestran en la **Tabla VII**. El fundamento para la recogida de estos datos y su empleo en el análisis de los resultados ha sido detallado en apartados anteriores. Se muestran datos demográficos, de la exploración física, sobre antecedentes médicos relevantes, serológicos, referentes a la medicación concomitante y a complicaciones de la cirrosis, resultados analíticos y, finalmente, puntuaciones de diferentes modelos pronósticos y estimadores de gravedad de la enfermedad hepática, representados de diversas formas. Los resultados se muestran en forma de frecuencias para variables nominales y, según su distribución simétrica o no, como la media y la DE o la mediana y los P_{25} y P_{75} , para las variables cuantitativas, respectivamente. Previamente, se testó la distribución (normal o no) de las variables cuantitativas mediante el test no paramétrico de *Kolmogorov-Smirnov*.

Los resultados del análisis de las etiologías responsables de la enfermedad hepática se muestran de forma diferenciada en la **Tabla VIII**, para el total de la muestra, inicialmente de forma descriptiva, pudiendo coexistir, pues, más de una causa de hepatopatía en el mismo paciente. El diagnóstico etiológico de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se asumió por exclusión en presencia de criterios diagnósticos de síndrome metabólico¹⁷⁰: 1) obesidad abdominal (circunferencia de la cintura superior a 94 cm en varones y a 80 cm en mujeres); 2) junto con al menos dos de los siguientes requisitos: a) hipertrigliceridemia (>150 mg/dl); b) colesterol-HDL (*high-density lipoprotein*) bajo (<40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres); c) hipertensión arterial ($>130/85$ mm Hg), y; d) glucemia en ayunas elevada (>100 mg/dl).

En la **Tabla IX** se muestra la frecuencia de cada una de las noxas posibles de enfermedad hepática, cuando éstas estaban presentes, agrupando las etiologías menos prevalentes en complejos sindrómicos, con el objeto de complementar la información previa y mostrarla de una forma más práctica y sencilla.

Tabla VII. Características basales para el total de la muestra (n=120)

Edad (M ± DE), años	56,7 ± 7,7
Edad ≥ 55 años, n (%) ^A	68 (56,7)
Hombres, n (%)	90 (75)
IMC (M ± DE), Kg/m ²	28,4 ± 5,1
Obesidad, n (%) ^A	38 (31,7)
PAM (M ± DE), mm Hg	87,2 ± 13,2
DM tipo II, n (%)	30 (25)
<i>antiHBc</i> positivos, n (%)	11 (9,2)
CHC, n (%)	17 (14,2)
BBNS, n (%) ^C	35 (29,2)
Diuréticos, n (%) ^C	80 (66,7)
Rifaximina, n (%) ^D	19 (15,8)
Descompensados, n (%) ^E	87 (72,5)
Hemoglobina (M ± DE), g/dl	12,4 ± 2,2
Leucocitos (M ± DE), x10 ⁶ /l	5610 ± 2525
Neutrófilos (M ± DE), x10 ⁶ /l	3554 ± 1842
Linfocitos (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁶ /l	1065 (755-1530)
Plaquetas (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁹ /l	98 (71-145)
Bilirrubina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	1,23 (0,71-2,5)
<i>INR</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅])	1,23 (1,09-1,43)
Albúmina (M ± DE), g/dl	3,6 ± 0,6
Creatinina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	0,8 (0,67-0,97)
Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mEq/l	139 (136-142)
<i>CP</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	7 (6-8)
<i>CP</i> , estadio A/B/C, n (%)	54 (45)/51 (42,5)/15 (12,5)
<i>MELD</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	10 (8-14)
<i>MELD</i> ≥ 15, n (%)	29 (24,2)
<i>MELD</i> -Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos ^F	10 (8-17)
<i>MELD</i> -Na ≥ 15, n (%)	40 (33,3%)

M: media; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PAM: presión arterial media; DM: diabetes mellitus; *antiHBc*: *hepatitis B core antibody*; CHC: carcinoma hepatocelular; BBNS: betabloqueantes no selectivos; Me: mediana; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75; *INR*: *international normalized ratio*; Na: sodio; *CP*: *Child-Pugh*; *MELD*: *model for end-stage liver disease*.

^A Sólo tres pacientes presentaron una edad menor de 45 años; del mismo modo, únicamente tres casos mostraron un IMC menor de 20 Kg/m². ^B Los pacientes con CHC pertenecieron al estadio A de *CP* en un 41,2% (7/17) versus 45,6% (47/103) de los pacientes sin CHC ($p=0,732$). ^C Independientemente de si su indicación era por la hepatopatía (tratamiento de la ascitis o profilaxis de hemorragia varicosa) o por otro motivo. ^D Sólo en el caso de que se hubiese indicado para prevención de encefalopatía. ^E Se consideraron como tal aquellos pacientes con más de dos puntos en total para los ítems ascitis o encefalopatía de la clasificación de *Child* (ver Tabla VI), independientemente de que se encontrasen en una situación estable (controlada con tratamiento) en el momento de su inclusión (ver Apartado 4.9); los antecedentes de hemorragia varicosa exclusivamente (como complicación única de la hepatopatía), no se consideraron definitorios de una situación descompensada de la enfermedad. ^F Sólo se consideró el índice de *MELD*-Na real para los pacientes con *MELD* mayor de 11 puntos; si ésta fue inferior o igual a 11 puntos, fue la puntuación del índice de *MELD* la que se aplicó para esta variable.

Tabla VIII. Etiología de la enfermedad hepática en el total de la muestra (n=120)

	<u>n (%)</u>
Alcohol	62 (51,7)
VHC	21 (17,5)
Alcohol + VHC	18 (15)
EHGNA	5 (4,2)
Colangitis esclerosante primaria	2 (1,7)
Criptogenética	2 (1,7)
Otras	2 (1,7)
Colangitis biliar primaria	1 (0,8)
Colangitis esclerosante secundaria	1 (0,8)
Hemocromatosis hereditaria	1 (0,8)
EHGNA + alcohol ^A	1 (0,8)
EHGNA + colangitis biliar primaria	1 (0,8)
Hepatopatía autoinmune ^B	1 (0,8)
Déficit de α 1-antitripsina	1 (0,8)
Síndrome de <i>Budd-Chiari</i>	1 (0,8)

VHC: virus de la hepatitis C; EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica.

^A Aunque pudiera parecer contradictorio, ambas etiologías coexistieron en este caso. ^B Síndrome de solapamiento con colangitis biliar primaria.

Tabla IX. Causas más frecuentes de enfermedad hepática en el total de la serie^A

	<u>n (%)</u>
Alcohol ^B	81 (67,5)
VHC ^B	39 (32,5)
EHGNA ^B	7 (5,8)
Colestasis crónica ^C	6 (5)
Criptogenética ^D	4 (3,3)
Metabólicas ^E	2 (1,7)
Vasculares ^F	1 (0,8)

VHC: virus de la hepatitis C; EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica.

^A Dado que era posible más de una misma etiología en un mismo paciente, la suma de los datos supera los 120 registros de la serie y la suma de los porcentajes supera el 100%. ^B De forma aislada o junto con otra etiología concomitante. ^C Se incluyen aquí los casos con colangitis esclerosante primaria o secundaria y con colangitis biliar primaria (asociada o no a hepatitis autoinmune). ^D Etiología desconocida o no clasificable. ^E Se incluyen en este caso la hemocromatosis hereditaria y el déficit de α 1-antitripsina. ^F Referido a un caso de síndrome de *Budd-Chiari*.

5.1.2.1. Comparación entre subgrupos

Se exploró la distribución de las principales variables anteriores según si los pacientes habían sido aleatorizados para recibir la pauta clásica (brazo A) o la pauta experimental (brazo B). El propósito de dicho análisis fue identificar factores basales que pudieran producir una confusión en la interpretación final de los resultados.

La detección de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos se realizó con los test de *Chi* cuadrado -o el test exacto de *Fisher*, cuando así fue preciso- (variables cualitativas dicotómicas entre sí) y de *t* de *Student* (variables dicotómicas frente a variables continuas de distribución normal) o de *U* de *Mann Whitney* (frente a variables cuantitativas de distribución no simétrica). Un valor de *p* menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Se asumió la simetría de las variables cuantitativas respetando el resultado del test previo de *Kolmogorov-Smirnov* sobre la muestra global, independientemente del análisis de normalidad realizado al explorar los datos para cada uno de los subgrupos. En consecuencia, los datos se muestran de la forma habitual: en forma de frecuencias y como la media y la DE o la mediana y los P_{25} y P_{75} .

Estos resultados se muestran en la **Tabla X**, cuya principal conclusión es que las características basales, con las mismas connotaciones previamente descritas, estaban distribuidas de forma similar entre las dos ramas de tratamiento del ensayo.

Tabla X. Análisis comparativo entre ambos brazos de tratamiento

	Brazo A (n=60)	Brazo B (n=60)	p
Edad (M ± DE), años	56,8 ± 7,7	56,6 ± 7,9	0,860
Edad ≥ 55 años, n (%)	35 (58,3)	33 (55)	0,713
Hombres, n (%)	46 (76,7)	44 (73,3)	0,673
IMC (M ± DE), Kg/m ²	28 ± 5,1	28,9 ± 5	0,317
Obesidad, n (%)	18 (30)	20 (33,3)	0,695
PAM (M ± DE), mm Hg	89,9 ± 13,6	87,5 ± 12,9	0,815
DM tipo II, n (%)	14 (23,3)	16 (26,7)	0,673
<i>antiHBc</i> positivos, n (%)	5 (8,3)	6 (10)	0,752
Alcohol, n (%) ^A	38 (63,3)	43 (71,7)	0,330
VHC, n (%) ^A	17 (28,3)	22 (36,7)	0,330
CHC, n (%)	8 (13,3)	9 (15)	0,793
BBNS, n (%)	18 (30)	17 (28,3)	0,841
Diuréticos, n (%)	40 (66,7)	40 (66,7)	1,000
Rifaximina, n (%)	10 (16,7)	9 (15)	0,803
Descompensados, n (%)	45 (75)	42 (70)	0,540
Hemoglobina (M ± DE), g/dl	12,6 ± 2	12,1 ± 2,3	0,166
Leucocitos (M ± DE), x10 ⁶ /l	5251 ± 1989	5970 ± 2940	0,119
Neutrófilos (M ± DE), x10 ⁶ /l	3341 ± 1396	3767 ± 2192	0,207
Linfocitos (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁶ /l	1095 (755-1510)	1040 (750-1615)	0,881
Plaquetas (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁹ /l	95 (65-144)	103 (83-172)	0,187
Bilirrubina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	1,22 (0,86-2,58)	1,25 (0,63-2,5)	0,896
<i>INR</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅])	1,21 (1,09-1,43)	1,24 (1,09-1,44)	0,950
Albúmina (M ± DE), g/dl	3,7 ± 0,5	3,6 ± 0,6	0,192
Creatinina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	0,79 (0,66-0,95)	0,82 (0,69-1)	0,364
Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mEq/l	139 (137-142)	140 (136-142)	0,856
<i>CP</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	7 (6-8)	7 (6-8)	0,768
Estadio B-C <i>CP</i> , n (%) ^B	31 (51,7) ^C	35 (58,3) ^D	0,463 ^E
<i>MELD</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	10 (8-15)	11 (8-14)	0,967
<i>MELD</i> ≥ 15, n (%)	15 (25)	14 (23,3)	0,831
<i>MELD</i> -Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	10 (8-17)	11 (8-16)	0,787
<i>MELD</i> -Na ≥ 15, n (%)	19 (31,7)	21 (35)	0,699

M: media; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PAM: presión arterial media; DM: diabetes mellitus; *antiHBc*: hepatitis B core antibody; VHC: virus de la hepatitis C; CHC: carcinoma hepatocelular; BBNS: betabloqueantes no selectivos; Me: mediana; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75; *INR*: international normalized ratio; Na: sodio; *CP*: Child-Pugh; *MELD*: model for end-stage liver disease.

^A De forma aislada o junto con otra etiología concomitante. ^B Con respecto a la tabla VII los casos fueron reclasificados como *CP* avanzado (*CP* clases B-C) o no avanzado (*CP* clase A). ^C 22 (36,7%)/9 (15%) estadios B/C. ^D 29 (48,3%)/6 (10%) estadios B/C. ^E $p=0,196$ para el estadio B; $p=0,408$ para el estadio C.

Como ya se ha comentado previamente, se retiraron de forma prematura del estudio un 20,8% (25/120) de los pacientes de la serie global, sin diferencias ($p=0,5$) entre las ramas A (23,3% [14/60]) y B (18,3% [11/60]). El porcentaje de retiradas, pues, fue mayor del esperado, tal y como se había estimado en el cálculo del tamaño muestral: un 11%, es decir, unos 13 ó 14 sujetos. Estas retiradas influyeron en la respuesta a la vacunación tal y como se ha detallará más adelante en el análisis de los resultados por *ITT* o *PP*.

Para conocer cómo las retiradas influyeron en los resultados, se realizaron numerosas comparaciones *post hoc*, siguiendo las premisas previamente indicadas con respecto a la forma de presentación y tratamiento de las variables anteriores y con respecto a los test estadísticos empleados.

En primer lugar, se compararon los 25 pacientes retirados del estudio con los 95 que sí lo terminaron (**Tabla XI**). En términos exclusivamente de significación estadística, se encontraron diferencias en el IMC, que fue menor en los pacientes retirados del estudio ($26,6 \pm 4,1 \text{ Kg/m}^2$) que en aquellos que terminaron el ensayo ($28,9 \pm 5,2 \text{ Kg/m}^2$); $p=0,042$. Del mismo modo, las cifras de Na fueron inferiores en los pacientes que no concluyeron el estudio (137 [135-140] mEq/l) que en los que sí lo hicieron (140 [137-142] mEq/l); $p=0,008$. La puntuación de CP, en cambio, fue superior en los pacientes retirados prematuramente del estudio (8 [6-9]) que en los que sí cumplieron el protocolo (7 [6-8]); $p=0,034$; no obstante, la significación estadística para esta diferencia desapareció al comparar los pacientes según su clase de CP: estadio B (12/25 [48%] *versus* 39/95 [41,1%]), $p=0,532$; estadio C (6/25 [24%] *versus* 9/95 [9,5%]), $p=0,083$; y, ambos estadios (18/25 [72%] *versus* 48/95 [50,5%]), $p=0,055$. Finalmente, el uso de BBNS fue más frecuente en los pacientes que se adhirieron al protocolo que en los que no lo hicieron (33,7% [32/95] *versus* 12% [3/25]; $p=0,034$).

Tabla XI. Análisis comparativo según el cumplimiento del protocolo

	<u>Retirados (n=25)</u>	<u>No retirados (n=95)</u>	<u>p</u>
Edad (M ± DE), años	57,4 ± 7,1	56,5 ± 7,9	0,597
Edad ≥ 55 años, n (%)	15 (60)	53 (55,8)	0,705
Hombres, n (%)	19 (76)	71 (74,7)	0,897
IMC (M ± DE), Kg/m²	26,6 ± 4,1	28,9 ± 5,2	0,042
Obesidad, n (%)	5 (20)	33 (34,7)	0,159
PAM (M ± DE), mm Hg	85 ± 10,4	87,8 ± 13,8	0,343
DM tipo II, n (%)	7 (28)	23 (24,2)	0,697
<i>antiHBc</i> positivos, n (%)	3 (12)	8 (8,4)	0,696
Alcohol, n (%)	18 (72)	63 (66,3)	0,589
VHC, n (%)	9 (36)	30 (31,6)	0,675
CHC, n (%)	6 (24)	11 (11,6)	0,193
BBNS, n (%)	3 (12)	32 (33,7)	0,034
Diuréticos, n (%)	15 (60)	65 (68,4)	0,427
Rifaximina, n (%)	4 (16)	15 (15,8)	1,000
Descompensados, n (%)	18 (72)	69 (72,6)	0,950
Hemoglobina (M ± DE), g/dl	12,3 ± 2,8	12,4 ± 2	0,905
Leucocitos (M ± DE), x10 ⁶ /l	6056 ± 3189	5493 ± 2326	0,323
Neutrófilos (M ± DE), x10 ⁶ /l	3686 ± 2170	3519 ± 1758	0,688
Linfocitos (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁶ /l	790 (610-1500)	1090 (800-1560)	0,144
Plaquetas (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁹ /l	97 (70-165)	99 (73-142)	0,972
Bilirrubina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	1,1 (0,94-3,16)	1,23 (0,64-2,31)	0,141
<i>INR</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅])	1,3 (1,15-1,49)	1,21 (1,09-1,43)	0,335
Albúmina (M ± DE), g/dl	3,5 ± 0,7	3,7 ± 0,5	0,074
Creatinina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	0,88 (0,68-0,98)	0,79 (0,67-0,95)	0,385
Na (Me [P₂₅-P₇₅]), mEq/l	137 (135-140)	140 (137-142)	0,008
CP (Me [P₂₅-P₇₅]), puntos	8 (6-9)	7 (6-8)	0,034
Estadio B-C CP, n (%)	18 (72) ^A	48 (50,5) ^B	0,055 ^C
<i>MELD</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	12 (8-16)	10 (8-14)	0,321
<i>MELD</i> ≥ 15, n (%)	8 (32)	21 (22,1)	0,304
<i>MELD</i> -Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	13 (8-19)	10 (8-16)	0,122
<i>MELD</i> -Na ≥ 15, n (%)	12 (48)	28 (29,5)	0,080

M: media; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PAM: presión arterial media; DM: diabetes mellitus; *antiHBc*: hepatitis B core antibody; VHC: virus de la hepatitis C; CHC: carcinoma hepatocelular; BBNS: betabloqueantes no selectivos; Me: mediana; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75; *INR*: international normalized ratio; Na: sodio; CP: Child-Pugh; *MELD*: model for end-stage liver disease.

^A 12 (48%)/6 (24%) estadios B/C. ^B 39 (41,1%)/9 (9,5%) estadios B/C. ^C p=0,532 para el estadio B; p=0,083 para el estadio C.

En segundo lugar, se compararon los pacientes que se retiraron en el brazo A con los que se retiraron en el brazo B (**Tabla XII**). En dicha tabla, pues, se muestran desagregados, según el brazo asignado, los pacientes retirados del estudio. La única variable que se distribuyó de forma diferente entre ambos grupos fue el IMC, que fue menor en el brazo A ($24,9 \pm 4,2 \text{ Kg/m}^2$) que en el brazo B ($28,8 \pm 3 \text{ Kg/m}^2$), con un valor de p de 0,016.

Tabla XII. Comparación de los pacientes retirados del estudio según brazo

	Brazo A (n=14)	Brazo B (n=11)	p
Edad (M \pm DE), años	56,6 \pm 6,7	58,5 \pm 7,9	0,540
Edad \geq 55 años, n (%)	7 (50)	8 (72,7)	0,414
Hombres, n (%)	11 (78,6)	8 (72,7)	1,000
IMC (M \pm DE), Kg/m²	24,9 \pm 4,2	28,8 \pm 3	0,016
Obesidad, n (%)	2 (14,3)	3 (27,3)	0,623
PAM (M \pm DE), mm Hg	84,4 \pm 11,5	85,7 \pm 9,3	0,752
DM tipo II, n (%)	3 (21,4)	4 (36,4)	0,656
<i>antiHbc</i> positivos, n (%)	2 (14,3)	1 (9,1)	1,000
Alcohol, n (%)	11 (78,6)	7 (63,6)	0,656
VHC, n (%)	6 (42,9)	3 (27,3)	0,677
CHC, n (%)	2 (14,3)	4 (36,4)	0,350
BBNS, n (%)	1 (7,1)	2 (18,2)	0,565
Diuréticos, n (%)	7 (50)	8 (72,7)	0,414
Rifaximina, n (%)	1 (7,1)	3 (27,3)	0,288
Descompensados, n (%)	10 (71,4)	8 (72,7)	1,000
Hemoglobina (M \pm DE), g/dl	13,1 \pm 2,6	11,3 \pm 2,9	0,119
Leucocitos (M \pm DE), x10 ⁶ /l	5169 \pm 2109	7186 \pm 4015	0,118
Neutrófilos (M \pm DE), x10 ⁶ /l	3187 \pm 1175	4322 \pm 2952	0,201
Linfocitos (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁶ /l	910 (720-1540)	790 (515-1235)	0,403
Plaquetas (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁹ /l	84 (58-119)	143 (87-205)	0,095
Bilirrubina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	1,03 (0,94-3,78)	2,44 (0,99-2,91)	0,851
<i>INR</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅])	1,32 (1,15-1,42)	1,29 (1,14-1,58)	0,936
Albúmina (M \pm DE), g/dl	3,6 \pm 0,7	3,3 \pm 0,7	0,220
Creatinina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	0,78 (0,65-0,98)	0,9 (0,75-1,16)	0,183
Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mEq/l	139 (135-140)	136 (132-140)	0,434
<i>CP</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	8 (6-10)	8 (7-9)	0,467
Estadio B-C <i>CP</i> , n (%)	9 (64,3) ^A	9 (81,8) ^B	0,407 ^C
<i>MELD</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	11 (8-16)	13 (9-15)	0,727
<i>MELD</i> \geq 15, n (%)	4 (28,6)	4 (36,4)	1,000
<i>MELD</i> -Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	12 (8-18)	17 (10-21)	0,373
<i>MELD</i> -Na \geq 15, n (%)	6 (42,9)	6 (54,5)	0,561

M: media; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PAM: presión arterial media; DM: diabetes mellitus; *antiHbc*: hepatitis B core antibody; VHC: virus de la hepatitis C; CHC: carcinoma hepatocelular; BBNS: betabloqueantes no selectivos; Me: mediana; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75; *INR*: international normalized ratio; Na: sodio; *CP*: Child-Pugh; *MELD*: model for end-stage liver disease.

^A 5 (37,5%)/4 (28,6%) estadios B/C. ^B 7 (63,6%)/2 (18,2%) estadios B/C. ^C $p=0,165$ para el estadio B; $p=0,661$ para el estadio C.

En tercer lugar y de forma similar, se compararon los pacientes que terminaron el ensayo en la pauta A con los que lo hicieron en la pauta B (**Tabla XIII**). En este caso se muestran desagregados, por brazo asignado, los pacientes que terminaron el estudio, sin encontrar en esta ocasión diferencias entre grupos para ninguna de las características basales.

Tabla XIII. Comparación de los pacientes no retirados del estudio según brazo

	Brazo A (n=46)	Brazo B (n=49)	p
Edad (M ± DE), años	56,9 ± 8	56,2 ± 7,9	0,656
Edad ≥ 55 años, n (%)	28 (60,9)	25 (51)	0,334
Hombres, n (%)	35 (76,1)	36 (73,5)	0,769
IMC (M ± DE), Kg/m ²	28,9 ± 5,1	28,9 ± 5,4	0,978
Obesidad, n (%)	16 (34,8)	17 (34,7)	0,993
PAM (M ± DE), mm Hg	87,7 ± 14,2	87,9 ± 13,6	0,949
DM tipo II, n (%)	11 (23,9)	12 (24,5)	0,948
<i>antiHBc</i> positivos, n (%)	3 (6,5)	5 (10,2)	0,716
Alcohol, n (%)	27 (58,7)	36 (73,5)	0,128
VHC, n (%)	11 (23,9)	19 (38,8)	0,119
CHC, n (%)	6 (13)	5 (10,2)	0,666
BBNS, n (%)	17 (37)	15 (30,6)	0,513
Diuréticos, n (%)	33 (71,7)	32 (65,3)	0,500
Rifaximina, n (%)	9 (19,6)	6 (12,2)	0,328
Descompensados, n (%)	35 (76,1)	34 (69,4)	0,464
Hemoglobina (M ± DE), g/dl	12,5 ± 1,9	12,3 ± 2,1	0,562
Leucocitos (M ± DE), x10 ⁶ /l	5276 ± 1974	5697 ± 2617	0,381
Neutrófilos (M ± DE), x10 ⁶ /l	3388 ± 1465	3642 ± 2001	0,483
Linfocitos (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁶ /l	1100 (800-1500)	1090 (800-1620)	0,832
Plaquetas (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁹ /l	100 (70-144)	96 (83-136)	0,587
Bilirrubina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	1,25 (0,77-2,33)	1,23 (0,62-2,29)	0,905
<i>INR</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅])	1,16 (1,08-1,43)	1,23 (1,1-1,41)	0,923
Albúmina (M ± DE), g/dl	3,7 ± 0,5	3,6 ± 0,6	0,374
Creatinina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	0,79 (0,67-0,92)	0,8 (0,66-0,96)	0,599
Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mEq/l	140 (138-142)	141 (137-142)	0,899
<i>CP</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	6 (6-7)	7 (6-8)	0,997
Estadio B-C <i>CP</i> , n (%)	22 (47,8) ^A	26 (53,1) ^B	0,610 ^C
<i>MELD</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	10 (8-14)	10 (8-14)	0,849
<i>MELD</i> ≥ 15, n (%)	11 (23,9)	10 (20,4)	0,681
<i>MELD</i> -Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	10 (8-16)	10 (8-16)	0,967
<i>MELD</i> -Na ≥ 15, n (%)	13 (28,3)	15 (30,6)	0,802

M: media; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PAM: presión arterial media; DM: diabetes mellitus; *antiHBc*: hepatitis B core antibody; VHC: virus de la hepatitis C; CHC: carcinoma hepatocelular; BBNS: betabloqueantes no selectivos; Me: mediana; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75; *INR*: international normalized ratio; Na: sodio; *CP*: Child-Pugh; *MELD*: model for end-stage liver disease.

^A 17 (37%)/5 (10,9%) estadios B/C. ^B 22 (44,9%)/4 (8,2 %) estadios B/C. ^C p=0,432 para el estadio B; p=0,735 para el estadio C.

Los datos de los pacientes de cada una de las columnas de la **Tabla XI** se reproducen, segmentados por brazo de tratamiento, en las **Tablas XII** y **XIII**.

Posteriormente, dentro de la pauta A, se compararon los pacientes que no terminaron el ensayo con los que sí lo hicieron (**Tabla XIV**). En esta ocasión, pues, se muestran desagregados, según el cumplimiento o no del protocolo, los pacientes que fueron aleatorizados para recibir la pauta clásica.

Tabla XIV. Comparación según el cumplimiento del protocolo (brazo A)

	Retirados (n=14)	No retirados (n=46)	p
Edad (M ± DE), años	56,6 ± 6,7	56,9 ± 8	0,916
Edad ≥ 55 años, n (%)	7 (50)	28 (60,9)	0,470
Hombres, n (%)	11 (78,6)	35 (76,1)	1,000
IMC (M ± DE), Kg/m²	24,9 ± 4,2	28,9 ± 5,1	0,010
Obesidad, n (%)	2 (14,3)	16 (34,8)	0,192
PAM (M ± DE), mm Hg	84,4 ± 11,5	87,7 ± 14,2	0,426
DM tipo II, n (%)	3 (21,4)	11 (23,9)	1,000
<i>antiHBc</i> positivos, n (%)	2 (14,3)	3 (6,5)	0,582
Alcohol, n (%)	11 (78,6)	27 (58,7)	0,177
VHC, n (%)	6 (42,9)	11 (23,9)	0,190
CHC, n (%)	2 (14,3)	6 (13)	1,000
BBNS, n (%)	1 (7,1)	17 (37)	0,045
Diuréticos, n (%)	7 (50)	33 (71,7)	0,195
Rifaximina, n (%)	1 (7,1)	9 (19,6)	0,427
Descompensados, n (%)	10 (71,4)	35 (76,1)	0,734
Hemoglobina (M ± DE), g/dl	13,1 ± 2,6	12,5 ± 1,9	0,339
Leucocitos (M ± DE), x10 ⁶ /l	5169 ± 2109	5276 ± 1974	0,862
Neutrófilos (M ± DE), x10 ⁶ /l	3187 ± 1175	3388 ± 1465	0,642
Linfocitos (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁶ /l	910 (720-1540)	1100 (800-1500)	0,637
Plaquetas (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁹ /l	84 (58-119)	100 (70-144)	0,501
Bilirrubina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	1,03 (0,94-3,78)	1,25 (0,77-2,33)	0,350
<i>INR</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅])	1,32 (1,15-1,42)	1,16 (1,08-1,43)	0,421
Albúmina (M ± DE), g/dl	3,6 ± 0,7	3,7 ± 0,5	0,414
Creatinina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	0,78 (0,65-0,98)	0,79 (0,67-0,92)	0,889
Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mEq/l	139 (135-140)	140 (138-142)	0,122
<i>CP</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	8 (6-10)	6 (6-7)	0,287
Estadio B-C <i>CP</i> , n (%)	9 (64,3) ^A	22 (47,8) ^B	0,281 ^C
<i>MELD</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	11 (8-16)	10 (8-14)	0,656
<i>MELD</i> ≥ 15, n (%)	4 (28,6)	11 (23,9)	0,734
<i>MELD</i> -Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	12 (8-18)	10 (8-16)	0,501
<i>MELD</i> -Na ≥ 15, n (%)	6 (42,9)	13 (28,3)	0,338

M: media; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PAM: presión arterial media; DM: diabetes mellitus; *antiHBc*: hepatitis B core antibody; VHC: virus de la hepatitis C; CHC: carcinoma hepatocelular; BBNS: betabloqueantes no selectivos; Me: mediana; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75; *INR*: international normalized ratio; Na: sodio; *CP*: Child-Pugh; *MELD*: model for end-stage liver disease.

^A 5 (37,5%)/4 (28,6%) estadios B/C. ^B 17 (37%)/5 (10,9%) estadios B/C. ^C p=0,933 para el estadio B; p=0,193 para el estadio C.

Por último y dentro de la pauta B, se compararon los pacientes retirados del estudio con los que sí lo continuaron hasta el final (**Tabla XV**). Por lo tanto, los pacientes a los que se le asignó la pauta experimental, pues, son los que se muestran desagregados, según el cumplimiento o no del protocolo.

Tabla XV. Comparación según el cumplimiento del protocolo (brazo B)

	Retirados (n=11)	No retirados (n=49)	p
Edad (M ± DE), años	58,5 ± 7,9	56,2 ± 7,9	0,386
Edad ≥ 55 años, n (%)	8 (72,7)	25 (51)	0,315
Hombres, n (%)	8 (72,7)	36 (73,5)	1,000
IMC (M ± DE), Kg/m ²	28,8 ± 3	28,9 ± 5,4	0,920
Obesidad, n (%)	3 (27,3)	17 (34,7)	0,736
PAM (M ± DE), mm Hg	85,7 ± 9,3	87,9 ± 13,6	0,622
DM tipo II, n (%)	4 (36,4)	12 (24,5)	0,462
<i>antiHBc</i> positivos, n (%)	1 (9,1)	5 (10,2)	1,000
Alcohol, n (%)	7 (63,6)	36 (73,5)	0,712
VHC, n (%)	3 (27,3)	19 (38,8)	0,731
CHC, n (%)	4 (36,4)	5 (10,2)	0,050
BBNS, n (%)	2 (18,2)	15 (30,6)	0,712
Diuréticos, n (%)	8 (72,7)	32 (65,3)	0,736
Rifaximina, n (%)	3 (27,3)	6 (12,2)	0,345
Descompensados, n (%)	8 (72,7)	34 (69,4)	1,000
Hemoglobina (M ± DE), g/dl	11,3 ± 2,9	12,3 ± 2,1	0,222
Leucocitos (M ± DE), x10 ⁶ /l	7186 ± 4015	5697 ± 2617	0,130
Neutrófilos (M ± DE), x10 ⁶ /l	4322 ± 2952	3642 ± 2001	0,357
Linfocitos (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁶ /l	790 (515-1235)	1090 (800-1620)	0,102
Plaquetas (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁹ /l	143 (87-205)	96 (83-136)	0,272
Bilirrubina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	2,44 (0,99-2,91)	1,23 (0,62-2,29)	0,293
<i>INR</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅])	1,29 (1,14-1,58)	1,23 (1,1-1,41)	0,462
Albúmina (M ± DE), g/dl	3,3 ± 0,7	3,6 ± 0,6	0,072
Creatinina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	0,9 (0,75-1,16)	0,8 (0,66-0,96)	0,221
Na (Me [P₂₅-P₇₅]), mEq/l	136 (132-140)	141 (137-142)	0,021
<i>CP</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	8 (7-9)	7 (6-8)	0,056
Estadio B-C <i>CP</i> , n (%)	9 (81,8) ^A	26 (53,1) ^B	0,101 ^C
<i>MELD</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	13 (9-15)	10 (8-14)	0,298
<i>MELD</i> ≥ 15, n (%)	4 (36,4)	10 (20,4)	0,264
<i>MELD</i> -Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	17 (10-21)	10 (8-16)	0,108
<i>MELD</i> -Na ≥ 15, n (%)	6 (54,5)	15 (30,6)	0,169

M: media; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PAM: presión arterial media; DM: diabetes mellitus; *antiHBc*: hepatitis B core antibody; VHC: virus de la hepatitis C; CHC: carcinoma hepatocelular; BBNS: betabloqueantes no selectivos; Me: mediana; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75; *INR*: international normalized ratio; Na: sodio; *CP*: Child-Pugh; *MELD*: model for end-stage liver disease.

^A 7 (63,6%)/2 (18,2 %) estadios B/C. ^B 22 (44,9%)/4 (8,2 %) estadios B/C. ^C p=0,261 para el estadio B; p=0,302 para el estadio C.

Los datos de los pacientes de cada una de las columnas de la **Tabla X** se reproducen, segmentados por cumplimiento del protocolo, en las **Tablas XIV** y **XV**.

Con respecto a la pauta clásica (**Tabla XIV**), el IMC fue diferente entre los dos grupos ($p=0,010$): menor en los pacientes que se retiraron ($24,9 \pm 4,2 \text{ Kg/m}^2$) que en los que no lo hicieron ($28,9 \pm 5,1 \text{ Kg/m}^2$). La tasa de empleo de BBNS también fue menor en los pacientes que no cumplieron el protocolo (7,1% [1/14]) que en los que terminaron el estudio (37% [17/46]), adquiriendo esta diferencia significación estadística ($p=0,045$).

En la rama B de tratamiento (pauta experimental, **Tabla XV**) la única variable que se distribuyó de forma diferente entre los pacientes según cumplieran o no el protocolo fue el Na, que presentó valores inferiores en los pacientes que se retiraron (136 [132-140] mEq/l) que en los que terminaron el tratamiento asignado (141 [137-142] mEq/l), encontrándose significación estadística para esta diferencia ($p=0,021$).

En conjunto, las diferencias estadísticamente significativas documentadas en global, entre los pacientes que se retiraron y los que no lo hicieron (véase **Tabla XI**), quedaron confinadas, pues, al IMC y al uso de BBNS en el brazo A (véase **Tabla XIV**) y a las cifras de Na en el brazo B (véase **Tabla XV**). La significación estadística demostrada en el caso del CP, para la diferencia encontrada entre los cumplidores y no cumplidores del protocolo en el global de la muestra (véase **Tabla XI**), desapareció al segmentar ésta según el brazo de tratamiento asignado (véanse **Tablas XIV y XV**).

La magnitud del efecto de estas diferencias, estimada mediante regresión logística, queda reflejada en la **Tabla XVI**. En ella se muestran las mismas tendencias previamente comentadas, pero con algunos pequeños matices.

En el análisis univariante se aprecia una asociación entre un mayor IMC, una mayor tasa de empleo de BBNS y una cifra de Na basal más elevada, con una más alta posibilidad de llegar a completar el protocolo del estudio. En cambio, valores más altos en la puntuación de CP se relacionaron con una menor probabilidad de terminar el estudio (situación con plausibilidad biológica), limitándose este efecto a los pacientes del brazo B. En el caso de los BBNS, el IC 95% fue muy amplio y la asociación descrita (quizá debida al azar) desaparece al segmentar la muestra por brazos, probablemente en relación con un escasísimo tamaño muestral por subgrupos. La asociación entre el IMC y el Na plasmático con el cumplimiento del protocolo, quedó circunscrita a los pacientes de los brazos A y B del ensayo, respectivamente.

En el análisis multivariante, el único factor que, de forma independiente y para el conjunto de la muestra, se asoció a la posibilidad de terminar el estudio fue el Na plasmático. Este resultado es concordante con el hecho de que la hiponatremia se considera un marcador de enfermedad hepática avanzada; sin embargo, este hecho no se reprodujo en el análisis segmentado en ninguno de los dos grupos de tratamiento. En un subanálisis similar, limitado al brazo A, los factores asociados de forma independiente con el cumplimiento del protocolo, fueron el IMC y el empleo de BBNS.

Tabla XVI. Análisis de los factores asociados con el cumplimiento del protocolo

	Univariante		Multivariante	
	OR (IC 95%)	<i>p</i> [¶]	OR (IC 95%)	<i>p</i>
IMC	1,112 (1,003-1,233)	0,045	1,106 (0,992-1,235)	0,071
<i>Brazo A</i>	1,219 (1,038-1,432)	0,015	1,208 (1,019-1,433)	0,030
<i>Brazo B</i>	1,007 (0,882-1,150)	0,919	1,009 (0,876-1,163)	0,896
BBNS	3,725 (1,037-13,385)	0,044	3,172 (0,834-12,062)	0,090
<i>Brazo A</i>	7,621 (0,915-63,504)	0,060	11,205 (1,025-122,503)	0,048
<i>Brazo B</i>	1,985 (0,382-10,319)	0,415	1,495 (0,253-8,846)	0,658
Na	1,163 (1,052-1,286)	0,003	1,131 (1,019-1,255)	0,021
<i>Brazo A</i>	1,162 (0,994-1,357)	0,059	1,177 (0,966-1,433)	0,105
<i>Brazo B</i>	1,176 (1,026-1,348)	0,020	1,145 (0,999-1,132)	0,052
CP	0,741 (0,573-0,960)	0,023	0,845 (0,632-1,131)	0,258
<i>Brazo A</i>	0,794 (0,555-1,135)	0,206	1,034 (0,659-1,624)	0,883
<i>Brazo B</i>	0,677 (0,460-0,997)	0,048	0,734 (0,478-1,125)	0,156

IMC: índice de masa corporal; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza; BBNS: betabloqueantes no selectivos; Na: sodio; CP: Child-Pugh.

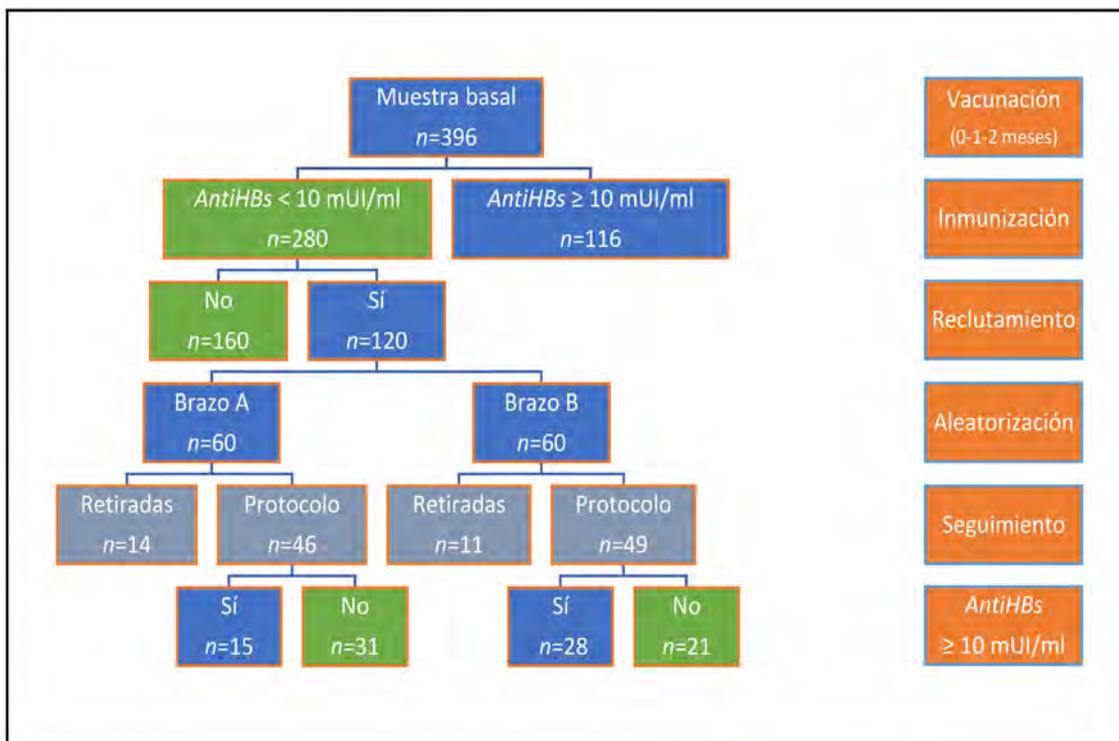
[¶] El valor *p* expresado fue el calculado mediante regresión logística y no necesariamente coincidió con el mostrado en las tablas previas, en las que se expresaron los valores de *p* estimados a través del test de *Chi* cuadrado -o el test exacto de *Fischer*- (BBNS), del test de *Student* (IMC) o del test de la U de *Mann Whitney* (Na y CP).

5.2. Eficacia según brazo de intervención

5.2.1. Análisis por intención de tratamiento

Del total de la serie un 35,8% (43/120) consiguieron respuesta postvacunal (*antiHBs* igual o superior a 10 mUI/ml) tras la correspondiente intervención del estudio (**Figura IV.B**). Incluyendo los pacientes que respondieron en la fase previa al ensayo ($n=116$), la respuesta global fue del 40,2% (159 [116+43]/396), del 39% para la pauta estándar ($n=131$ [116+15]/336) y del 42,9% ($n=144$ [116+28]/336), para la pauta experimental.

Figura IV.B. Diagrama de flujo según respuesta.



En el análisis por *ITT*, la distribución de los pacientes que obtuvieron respuesta fue diferente según la rama de tratamiento asignado (**Figura V.1**): un 25% (15/60) respondieron con la pauta clásica y un 46,7% (28/60) con la pauta experimental ($p=0,013$). La *OR* a favor de la pauta experimental fue de 2,625 (IC 95%: 1,211-5,691).

En el subanálisis de los pacientes que obtuvieron un título de *antiHBs* igual o superior a 100 mUI/ml (14,2% [17/120] en global), también se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,004$) entre los pacientes de la rama A (5% [3/60]) y de la rama B (23,3% [14/60]), siendo la *OR* a favor de la pauta experimental de 5,783 (IC 95%: 1,566-21,347). Estos datos quedan representados en la **Figura VI.1**.

Sólo 9/120 pacientes (7,5%) obtuvieron un título de *antiHBs* igual o superior a 200 mUI/ml. De ellos, únicamente 1/60 (1,7%) pertenecía al grupo A; en el grupo B 8/60 (13,3%) casos obtuvieron dicho título de anticuerpos. Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p=0,032$), con una *OR* a favor de la pauta B de 9,077 (IC 95%: 1,098-75,020); véase **Figura VII.1**.

5.2.2. Análisis por protocolo

Consiguieron terminar por completo el estudio un 79,2% (95/120) de los pacientes de la serie global, sin diferencias ($p=0,5$) entre los brazos A (76,7% [46/60]) y B (81,7% [49/60]).

En el análisis *PP* la respuesta en global fue del 45,3% (43/95), de nuevo distinta según el brazo asignado (**Figura V.2**): un 32,6% (15/46) obtuvieron respuesta con la pauta clásica y un 57,1% (28/49) con la pauta experimental ($p=0,016$). La *OR* en este caso, también a favor de la pauta experimental, fue de 2,756 (IC 95%: 1,193-6,362).

En el subanálisis *PP* de los pacientes que obtuvieron un título de *antiHBs* igual o superior a 100 mUI/ml (17,9% [17/95] en conjunto), se detectaron asimismo diferencias con significación estadística ($p=0,004$) entre los pacientes de la rama A (6,5% [3/46]) y de la rama B (28,6% [14/49]), siendo la *OR* a favor de la pauta experimental de 5,733 (IC 95%: 1,525-21,556). Estos datos quedan representados en la **Figura VI.2**.

Considerando sólo los pacientes que terminaron el estudio, la tasa de obtención de un título de *antiHBs* igual o superior a 200 mUI/ml fue del 9,5% (9/95). En el grupo A esta tasa fue del 2,2% (1/46) mientras que en el grupo B del 16,3% (8/49), con un valor de p de 0,031; de nuevo la *OR* mostró un valor ventajoso para la pauta experimental: 8,780 (IC 95%: 1,052-73,260); véase **Figura VII.2**.

Figura V. Tasa de respuesta (*antiHBs* \geq 10 mUI/ml) por brazo de tratamiento.

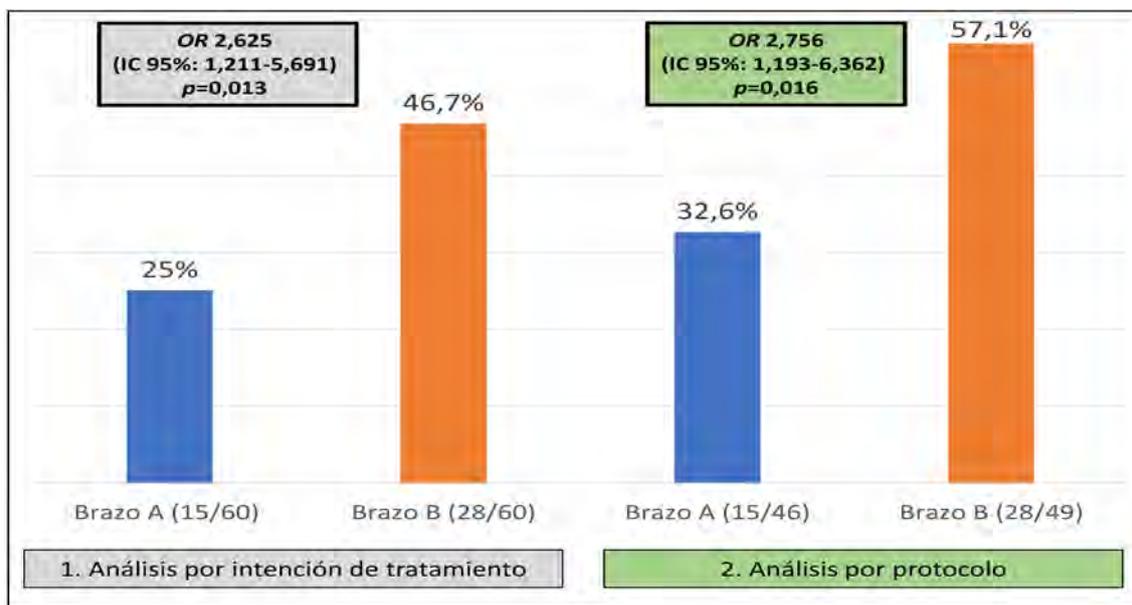


Figura VI. Tasa de pacientes con título de *antiHBs* superior a 100 mUI/ml, según brazo de tratamiento.

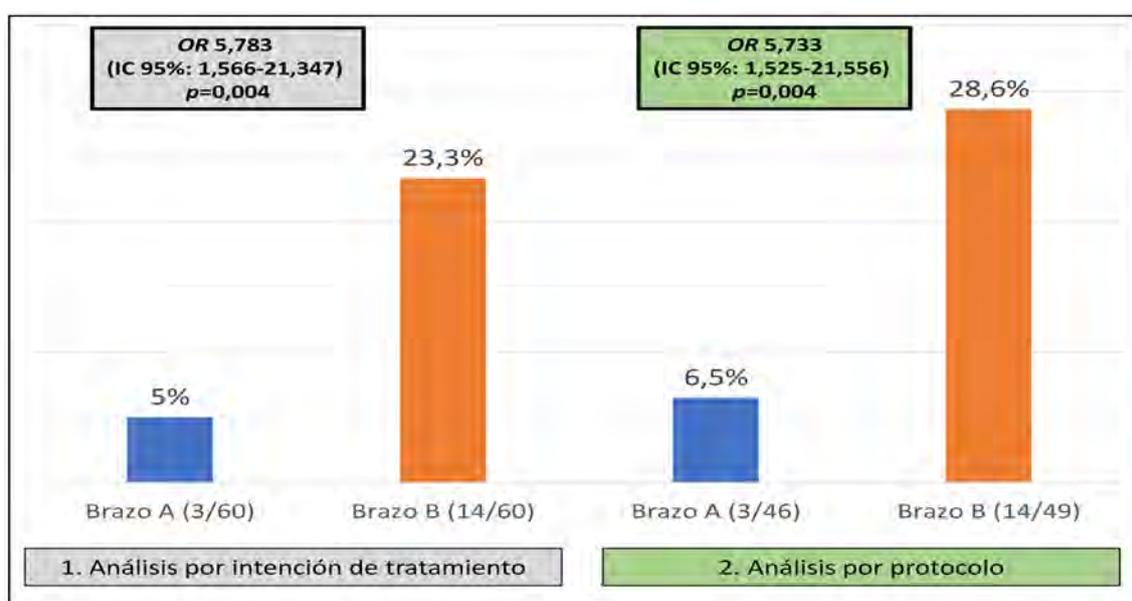
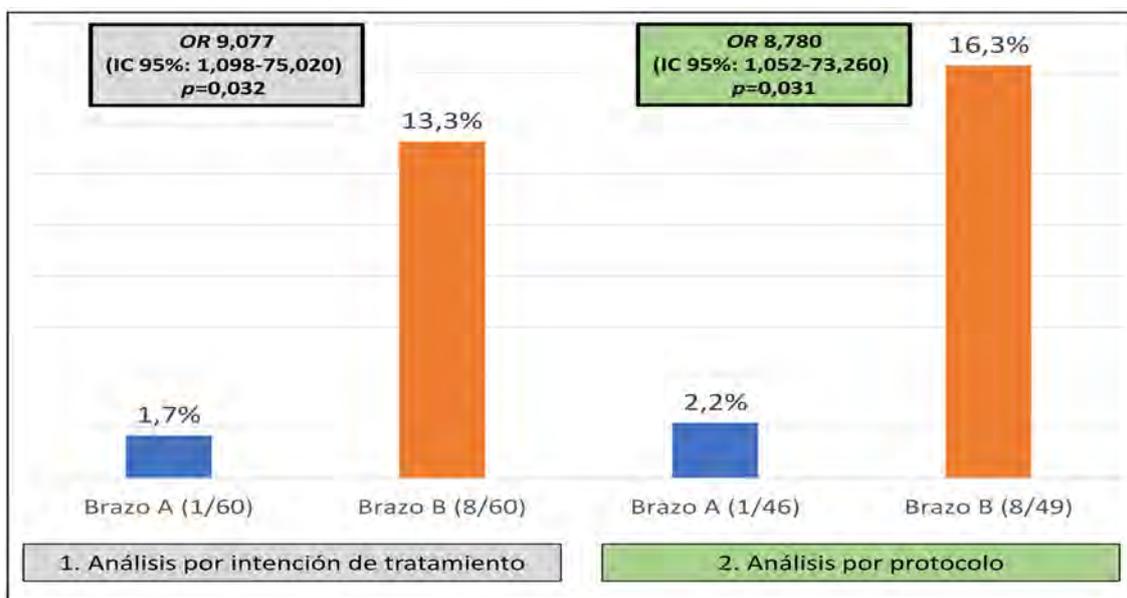


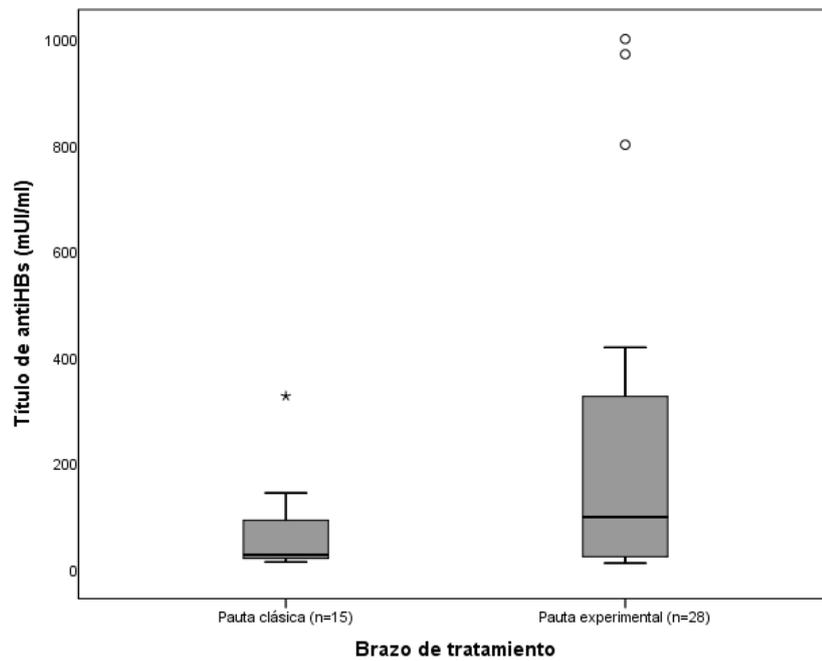
Figura VII. Tasa de pacientes con título de *antiHBs* superior a 200 mUI/ml, según brazo de tratamiento.



Considerando tan sólo a los 43 pacientes respondedores (*antiHBs* igual o superior a 10 mUI/ml), la mediana del título de *antiHBs* fue de 63 [P₂₅-P₇₅: 22-145] mUI/ml. Se encontraron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico ($p=0,041$) entre la mediana de los títulos de los 28 pacientes del grupo B (98 [P₂₅-P₇₅: 24-326] mUI/ml) y la de los 15 casos del grupo A (27 [P₂₅-P₇₅: 20-92] mUI/ml). Estos resultados se muestran en la **Figura VIII**.

La obtención, pues, de títulos altos de *antiHBs* fue poco frecuente. De hecho, considerando sólo los pacientes respondedores ($n=43$), un nivel superior a 100 mUI/ml se obtuvo en global sólo en 17 pacientes (39,5%) mientras que un nivel superior a 200 mUI/ml estuvo presente únicamente en 9 casos (20,9%). Dentro del brazo A esta proporción fue del 20% (3/15) para el punto de corte de 100 mUI/ml (*versus* 50% [14/28] para el brazo B; $p=0,055$, IC 95%: 4,000 [0,923-17,329]) y del 6,7% (1/15) para el punto de corte de 200 mUI/ml (*versus* 28,6% [8/18] en la rama B; $p=0,129$, IC 95%: 5,600 [0,628-49,946]), respectivamente.

Figura VIII. Diagrama de cajas del título de *antiHBs* según rama de tratamiento entre los pacientes respondedores (*antiHBs* \geq 10 mUI/ml); $n=43$.



5.3. Factores asociados con la eficacia

5.3.1. Análisis descriptivo

El propósito de este apartado fue identificar los posibles factores que pudieran comportarse como modificadores del efecto de la intervención, tanto en el análisis por *ITT* como *PP*. Para ello, se exploró la distribución de las principales variables anteriores -con las mismas premisas, con respecto a su tratamiento y forma de presentación, que se han seguido hasta ahora-, según si los pacientes habían sido respondedores o no. De igual forma, se utilizó la sistemática previa con respecto a los test estadísticos empleados. Estos resultados se muestran en la **Tabla XVII** para los pacientes en global y en la **Tabla XVIII** para los pacientes que terminaron el estudio.

En el análisis por *ITT* las cifras de PAM fueron inferiores en los pacientes no respondedores ($85,1 \pm 12,1$ mm Hg) que en los que respondieron ($91 \pm 14,3$ mm Hg), con significación estadística para la diferencia encontrada ($p=0,017$). Del mismo modo, las cifras de albúmina fueron diferentes ($p=0,030$), menores en los pacientes no respondedores ($3,6 \pm 0,6$ g/dl) que en los respondedores ($3,8 \pm 0,5$ g/dl). En cambio, fue superior la cifra de creatinina en los no respondedores ($0,82 [0,71-0,98]$ mg/dl) que en los sujetos respondedores ($0,78 [0,64-0,89]$ mg/dl), alcanzando también esta diferencia significación estadística ($p=0,022$). El porcentaje de pacientes descompensados fue igualmente mayor en los pacientes sin respuesta que con ella ($80,5\% [62/77]$ versus $58,1\% [25/43]$, respectivamente); $p=0,008$. De forma inversa, la puntuación de la escala de *CP* fue menor en los pacientes con respuesta que sin ella ($6 [5-7]$ versus $7 [6-8]$, respectivamente); $p=0,009$. De esta forma, la proporción de pacientes con *CP* avanzado fue superior en los pacientes que no respondieron ($63,6\% [49/77]$) que en los que sí lo hicieron ($39,5\% [17/43]$); $p=0,011$. Este hallazgo probablemente se obtuvo a expensas del grupo menos numeroso de pacientes en estadio C, donde se rozó la significación estadística ($p=0,052$) en cuanto a la diferencia entre no respondedores ($16,9\% [13/77]$) y respondedores ($4,7\% [2/43]$). La cifra de linfocitos y de Na plasmático (inferiores en los no respondedores) y el porcentaje de empleo de diuréticos (menor en los respondedores), rozaron la significación estadística, pero sin alcanzarla ($p<0.1$).

Tabla XVII. Análisis comparativo según la respuesta obtenida en global

	<u>No respondedores (n=77)</u>	<u>Respondedores (n=43)</u>	<u>p</u>
Edad (M ± DE), años	56,8 ± 7,9	56,5 ± 7,4	0,855
Edad ≥ 55 años, n (%)	43 (55,8)	25 (58,1)	0,808
Hombres, n (%)	59 (76,6)	31 (72,1)	0,583
IMC (M ± DE), Kg/m ²	28,4 ± 5,2	28,4 ± 4,9	0,988
Obesidad, n (%)	26 (33,8)	12 (27,9)	0,508
PAM (M ± DE), mm Hg	85,1 ± 12,1	91 ± 14,3	0,017
DM tipo II, n (%)	19 (24,7)	11 (25,6)	0,912
<i>antiHBc</i> positivos, n (%)	9 (11,7)	2 (4,7)	0,324
Alcohol, n (%) ^A	49 (63,6)	32 (74,4)	0,227
VHC, n (%) ^A	27 (35,1)	12 (27,9)	0,422
CHC, n (%)	13 (16,9)	4 (9,3)	0,253
BBNS, n (%)	21 (27,3)	14 (32,6)	0,541
Diuréticos, n (%)	56 (72,7)	24 (55,8)	0,059
Rifaximina, n (%)	15 (19,5)	4 (9,3)	0,143
Descompensados, n (%)	62 (80,5)	25 (58,1)	0,008
Hemoglobina (M ± DE), g/dl	12,3 ± 2	12,5 ± 2,5	0,519
Leucocitos (M ± DE), x10 ⁶ /l	5718 ± 2585	5417 ± 2432	0,533
Neutrófilos (M ± DE), x10 ⁶ /l	3662 ± 1840	3361 ± 1853	0,393
Linfocitos (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁶ /l	990 (720-1460)	1110 (940-1740)	0,053
Plaquetas (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁹ /l	95 (71-145)	116 (77-144)	0,267
Bilirrubina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	1,36 (0,87-2,66)	1,06 (0,63-2)	0,164
<i>INR</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅])	1,24 (1,13-1,43)	1,16 (1,08-1,41)	0,326
Albúmina (M ± DE), g/dl	3,6 ± 0,6	3,8 ± 0,5	0,030
Creatinina (Me [P₂₅-P₇₅]), mg/dl	0,82 (0,71-0,98)	0,78 (0,64-0,89)	0,022
Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mEq/l	139 (136-141)	140 (138-142)	0,098
CP (Me [P₂₅-P₇₅]), puntos	7 (6-8)	6 (5-7)	0,009
Estadio B-C CP, n (%)	49 (63,6)^B	17 (39,5)^C	0,011^D
<i>MELD</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	11 (8-15)	9 (8-14)	0,195
<i>MELD</i> ≥ 15, n (%)	20 (26)	9 (20,9)	0,536
<i>MELD</i> -Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	11 (8-17)	9 (8-16)	0,157
<i>MELD</i> -Na ≥ 15, n (%)	28 (36,4)	12 (27,9)	0,346

M: media; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PAM: presión arterial media; DM: diabetes mellitus; *antiHBc*: hepatitis B core antibody; VHC: virus de la hepatitis C; CHC: carcinoma hepatocelular; BBNS: betabloqueantes no selectivos; Me: mediana; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75; *INR*: international normalized ratio; Na: sodio; CP: Child-Pugh; *MELD*: model for end-stage liver disease.

^A De forma aislada o junto con otra etiología concomitante. ^B 36 (46,8%)/13 (16,9%) estadios B/C. ^C 15 (34,9%)/2 (4,7%) estadios B/C. ^D p=0,207 para el estadio B; p=0,052 para el estadio C.

Tabla XVIII. Análisis comparativo según la respuesta obtenida por protocolo

	<u>No respondedores (n=52)</u>	<u>Respondedores (n=43)</u>	<u>p</u>
Edad (M ± DE), años	56,5 ± 8,4	56,5 ± 7,4	0,983
Edad ≥ 55 años, n (%)	28 (53,8)	25 (58,1)	0,675
Hombres, n (%)	40 (76,9)	31 (72,1)	0,590
IMC (M ± DE), Kg/m ²	29,3 ± 5,5	28,4 ± 4,9	0,406
Obesidad, n (%)	21 (40,4)	12 (27,9)	0,204
PAM (M ± DE), mm Hg	85,1 ± 13	91 ± 14,3	0,037
DM tipo II, n (%)	12 (23,1)	11 (25,6)	0,777
<i>antiHBc</i> positivos, n (%)	6 (11,5)	2 (4,7)	0,286
Alcohol, n (%) ^A	31 (59,6)	32 (74,4)	0,129
VHC, n (%) ^A	18 (34,6)	12 (27,9)	0,484
CHC, n (%)	7 (13,5)	4 (9,3)	0,749
BBNS, n (%)	18 (34,6)	14 (32,6)	0,833
Diuréticos, n (%)	41 (78,8)	24 (55,8)	0,016
Rifaximina, n (%)	11 (21,2)	4 (9,3)	0,115
Descompensados, n (%)	44 (84,6)	25 (58,1)	0,004
Hemoglobina (M ± DE), g/dl	12,2 ± 1,5	12,5 ± 2,5	0,479
Leucocitos (M ± DE), x10 ⁶ /l	5556 ± 2256	5417 ± 2432	0,774
Neutrófilos (M ± DE), x10 ⁶ /l	3650 ± 1681	3361 ± 1853	0,427
Linfocitos (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁶ /l	1060 (760-1430)	1110 (940-1740)	0,129
Plaquetas (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), x10 ⁹ /l	95 (72-138)	116 (77-144)	0,230
Bilirrubina (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mg/dl	1,39 (0,75-2,41)	1,06 (0,63-2)	0,402
<i>INR</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅])	1,23 (1,1-1,43)	1,16 (1,08-1,41)	0,494
Albúmina (M ± DE), g/dl	3,6 ± 0,6	3,8 ± 0,5	0,086
Creatinina (Me [P₂₅-P₇₅]), mg/dl	0,82 (0,75-1)	0,78 (0,64-0,89)	0,037
Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), mEq/l	140 (137-142)	140 (138-142)	0,492
CP (Me [P₂₅-P₇₅]), puntos	7 (6-8)	6 (5-7)	0,035
Estadio B-C CP, n (%)	31 (59,6) ^B	17 (39,5) ^C	0,051 ^D
<i>MELD</i> (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	11 (8-14)	9 (8-14)	0,304
<i>MELD</i> ≥ 15, n (%)	12 (23,1)	9 (20,9)	0,802
<i>MELD</i> -Na (Me [P ₂₅ -P ₇₅]), puntos	11 (8-16)	9 (8-16)	0,358
<i>MELD</i> -Na ≥ 15, n (%)	16 (30,8)	12 (27,9)	0,761

M: media; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PAM: presión arterial media; DM: diabetes mellitus; *antiHBc*: hepatitis B core antibody; VHC: virus de la hepatitis C; CHC: carcinoma hepatocelular; BBNS: betabloqueantes no selectivos; Me: mediana; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75; *INR*: international normalized ratio; Na: sodio; CP: Child-Pugh; *MELD*: model for end-stage liver disease.

^A De forma aislada o junto con otra etiología concomitante. ^B 24 (46,2%)/7 (13,5%) estadios B/C. ^C 15 (34,9%)/2 (4,7%) estadios B/C. ^D *p*=0,266 para el estadio B; *p*=0,177 para el estadio C.

En el análisis *PP*, de nuevo, las cifras de PAM fueron inferiores en los pacientes no respondedores ($85,1 \pm 13$ mm Hg) que en los respondedores ($91 \pm 14,3$ mm Hg), con significación estadística ($p=0,037$). Por el contrario, la cifra de creatinina fue estadísticamente superior en los no respondedores ($0,82 [0,75-1]$ mg/dl) que en los respondedores ($0,78 [0,64-0,8]$ mg/dl); $p=0,037$. El porcentaje de pacientes descompensados fue igualmente mayor en los pacientes sin respuesta ($84,6\% [44/52]$) que en los que tuvieron respuesta ($58,1\% [25/43]$); $p=0,004$. De forma inversa, la puntuación de la escala de *CP* fue menor en los pacientes con respuesta ($6 [5-7]$) que sin ella ($7 [6-8]$); $p=0,035$. Adicionalmente, las diferencias encontradas para el porcentaje de empleo de diuréticos adquirieron significación estadística ($p=0,016$): $78,8\% [41/52]$ en no respondedores *versus* $55,8\% [24/43]$ en respondedores. En este análisis, las diferencias en la cifra de albúmina (menor en no respondedores) y en la tasa de pacientes con *CP* avanzado (inferior en los respondedores), rozaron la significación estadística, pero sin alcanzarla ($p<0,1$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las cifras de linfocitos ni de Na plasmático ni tampoco en el subanálisis entre sí de los tres estadios de la clasificación de *CP*.

En conjunto, los factores que se asociaron a la respuesta a la revacunación en el análisis univariante, no fueron los clásicamente descritos para la inmunogenicidad postvacunal en población general (obesidad, DM2, edad avanzada o presencia de *antiHBc*) sino aquéllos que informaban, en conjunto, sobre la gravedad de la hepatopatía, cada uno de ellos desde una perspectiva diferente. No obstante, la significación estadística encontrada para algunos de estos factores se modificó (o desapareció) según el análisis se realizase por *ITT* o *PP*.

En el ensayo (revacunación), la tasa de pacientes *antiHBc* positivos fue muy escasa en global ($9,2\% [11/120]$ por *ITT* y $8,4\% [8/95]$ *PP*). En los pacientes respondedores este porcentaje aún fue inferior ($4,7\% [2/43]$). En cambio, en los pacientes que respondieron a la primera vacunación (**Figura IV.A**) en práctica clínica habitual ($29,3\% [116/396]$), la tasa de *antiHBc* positivos fue muy superior ($24,1\% [28/116]$). Una comparación *post hoc*, mediante el test exacto de Fisher, de la tasa de *antiHBc* positivos entre respondedores a la vacunación ($24,1\% [28/116]$) y a la revacunación ($4,7\% [2/43]$) demostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$).

De los pacientes con CHC obtuvieron respuesta un $23,5\% (4/17)$ por *ITT* (*versus* $37,9\% [39/103]$ sin CHC; $p=0,253$) y un $36,4\% (4/11)$ *PP* (*versus* $46,4\% [39/84]$ sin CHC; $p=0,749$). Analizando los datos por *ITT*, en los pacientes con CHC la respuesta fue del $33,3\% (3/9)$ -*versus* $49\% [25/51]$; $p=0,482$ - y del $12,5\% (1/8)$ -*versus* $26,9\% [14/52]$; $p=0,666$ -, con las pautas B y A, respectivamente. En el análisis *PP*, los pacientes con CHC respondieron un $60\% (3/5)$ -*versus* $56,8\% [25/44]$; $p=1,000$ - y un $16,7\% (1/6)$ -*versus* $35\% [14/40]$; $p=0,647$ -, con las pautas B y A, respectivamente.

5.3.2. Análisis univariante y multivariante

El propósito de este apartado fue seleccionar, de entre los factores identificados en el análisis univariante como asociados a la respuesta, aquellos que, de forma independiente, pudieran modificar el efecto de la intervención. Los parámetros que mostraron diferencias, o en el análisis por *ITT* (Tabla XVII) o en el análisis *PP* (Tabla XVIII), entre respondedores y no respondedores (considerando un valor de $p < 0,1$) fueron los escogidos para esta evaluación (análisis multivariante) y sobre los que se mostrarán resultados a partir de este momento. En primer lugar, se estimó el efecto de dichas variables sospechosas de forma general; estos resultados se muestran en las Tabla XIX, para los pacientes en global y para los que terminaron el estudio. La magnitud del efecto obtenido para las diferencias encontradas se estimó mediante regresión logística y se expresó como la *OR* cruda, con su correspondiente IC al 95%. Se destacan de forma expresa aquellos resultados en los que el IC al 95% para la *OR* no incluye la unidad.

Tabla XIX. Análisis univariante según la respuesta obtenida

	<u>Odds Ratio (IC 95%)</u>	<u>p[¶]</u>
<u>Por intención de tratamiento (n=120)</u>		
PAM, mm Hg	1,036 (1,005-1,067)	0,020
Diuréticos, n (%)	0,474 (0,216-1,037)	0,062
Descompensados, n (%)	0,336 (0,147-0,769)	0,010
Linfocitos, x10 ⁶ /l	1,000 (1,000-1,001)	0,111
Albúmina, g/dl	2,130 (1,061-4,279)	0,034
Creatinina, mg/dl	0,186 (0,036-0,971)	0,046
Na, mEq/l	1,076 (0,984-1,177)	0,110
CP, puntos	0,719 (0,558-0,928)	0,011
Estadio B-C CP, n (%)	0,374 (0,173-0,805)	0,012
<u>Por protocolo (n=95)</u>		
PAM, mm Hg	1,033 (1,001-1,066)	0,042
Diuréticos, n (%)	0,339 (0,138-0,831)	0,018
Descompensados, n (%)	0,253 (0,096-0,664)	0,005
Linfocitos, x10 ⁶ /l*	1,001 (1,000-1,001)	0,107
Albúmina, g/dl	1,987 (0,901-4,382)	0,089
Creatinina, mg/dl	0,196 (0,035-1,113)	0,066
Na, mEq/l*	1,024 (0,918-1,142)	0,673
CP, puntos	0,756 (0,570-1,002)	0,051
Estadio B-C CP, n (%)	0,443 (0,194-1,011)	0,053

PAM: presión arterial media; Na: sodio; CP: Child-Pugh.

[¶] El valor *p* expresado fue el calculado mediante regresión logística y no necesariamente coincidió con el mostrado en las tablas previas, en las que se expresaron los valores de *p* estimados a través del test de *Chi* cuadrado -o el test exacto de *Fischer*- (empleo de diuréticos, descompensados y estadios de *CP*), del test de *Student* (PAM y albúmina) o del test de la U de *Mann Whitney* (linfocitos, creatinina, Na y puntuación de *CP*). * Valor de $p < 0,1$ sólo en el análisis por *ITT*, considerando dichos test.

Las cifras de PAM se asociaron a una mayor posibilidad de respuesta, tanto en el análisis por *ITT* (*OR* 1,036 [IC 95%: 1,005-1,067]; *p*=0,020) como *PP* (*OR* 1,033 [IC 95%: 1,001-1,066]; *p*=0,042). Los valores de albúmina sérica, en cambio, sólo mostraron un efecto positivo para la consecución de respuesta en el análisis por *ITT* (*OR* 2,130 [IC 95%: 1,061-4,279]; *p*=0,034), no en el análisis *PP* (*OR* 1,987 [IC 95%: 0,901-4,382]; *p*=0,089).

Las cifras de creatinina plasmática se asociaron a una peor respuesta en el análisis por *ITT* (*OR* 0,186 [IC 95%: 0,036-0,971]; *p*=0,046) pero no en el análisis *PP* (*OR* 0,196 [IC 95%: 0,035-1,113]; *p*=0,066). Lo mismo sucedió para la puntuación de *CP*, al comparar su efecto para el global de la muestra con respecto al obtenido en los pacientes que terminaron el estudio: *OR* 0,719 (IC 95%: 0,558-0,928); *p*=0,011 versus *OR* 0,756 (IC 95%: 0,570-1,002); *p*=0,051.

El empleo de diuréticos se asoció con la ausencia de respuesta dentro de los pacientes que terminaron el estudio (*OR* 0,339 [IC 95%: 0,138-0,831]; *p*=0,018) pero no en el global de la muestra (*OR* 0,474 [IC 95%: 0,216-1,037]; *p*=0,062); estos resultados se muestran en la **Figura IX**. Dentro de las variables cualitativas, sólo el estado descompensado de la cirrosis se asoció de forma constante con una peor respuesta, tanto en el análisis por *ITT* (*OR* 0,336 [IC 95%: 0,147-0,769]; *p*=0,010), como en el análisis *PP* (*OR* 0,253 [IC 95%: 0,096-0,664]; *p*=0,005); estos resultados se muestran en la **Figura X**. El estado avanzado de la enfermedad (considerando éste como el estadio *CP* B-C) se asoció a una peor respuesta sólo para el global de la muestra (*OR* 0,374 [IC 95%: 0,173-0,805]; *p*=0,012), pero no cuando se hizo el análisis *PP* (*OR* 0,443 [IC 95%: 0,194-1,011]; *p*=0,053); estos resultados se representan en la **Figura XI**.

Figura IX. Tasa de empleo de diuréticos según respuesta.

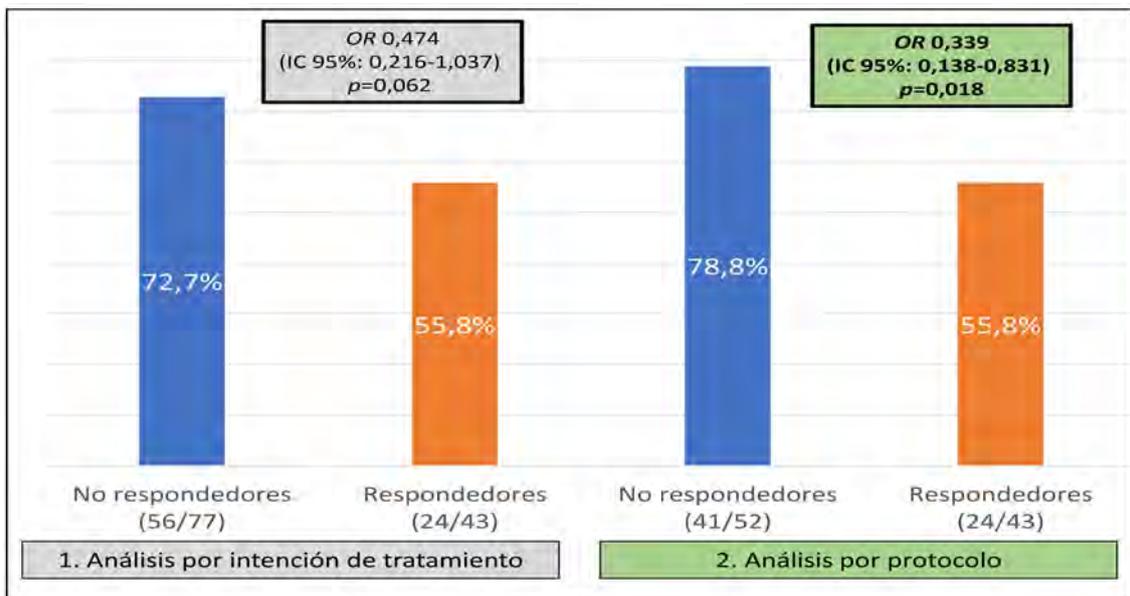


Figura X. Tasa de pacientes descompensados según respuesta.

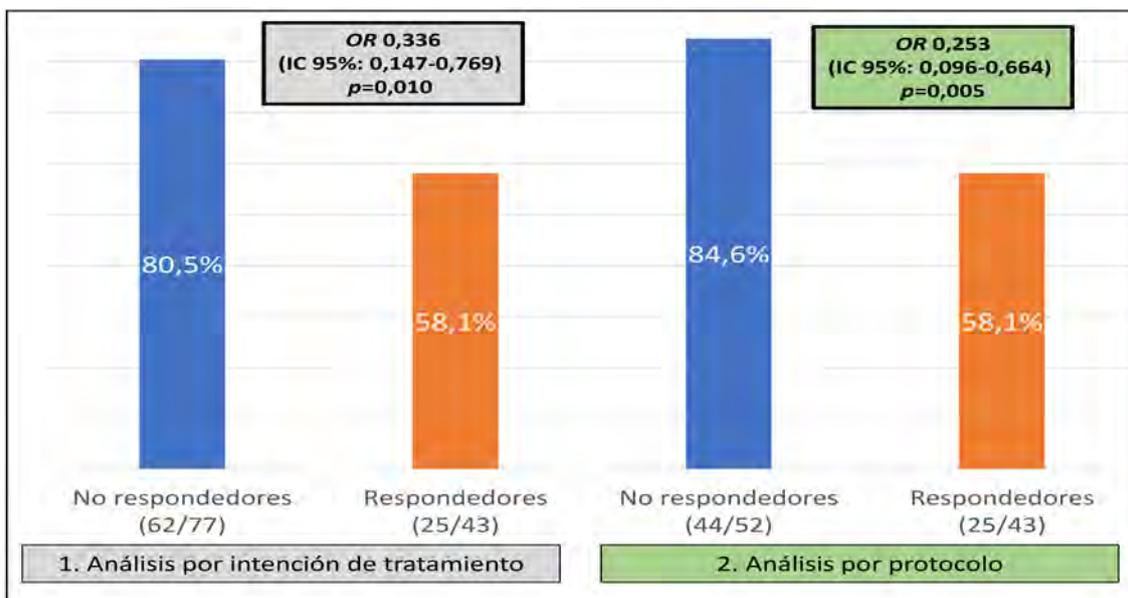
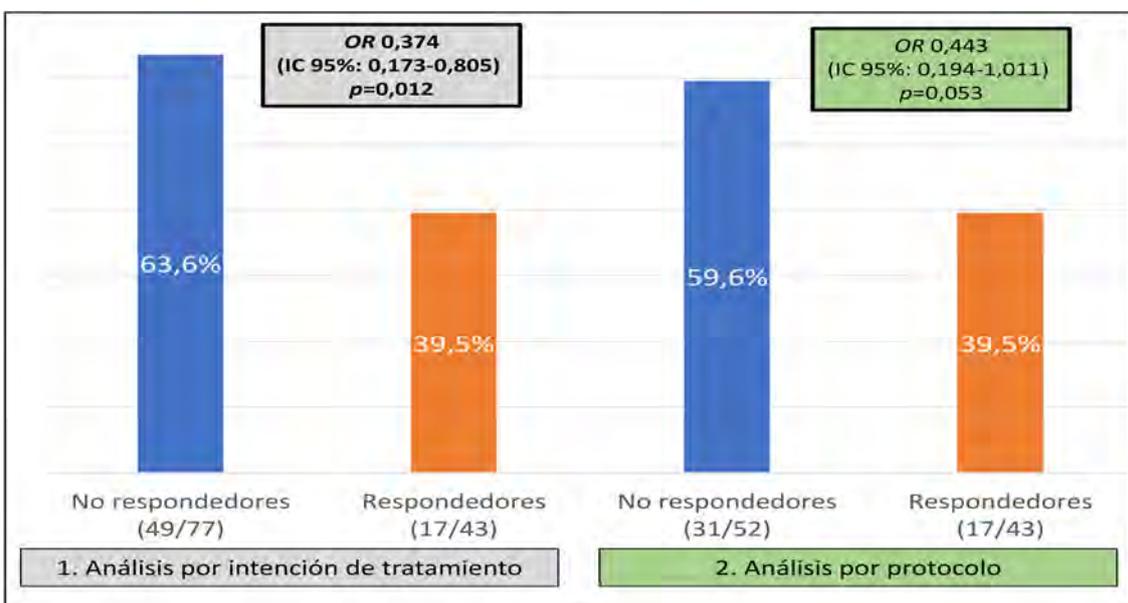


Figura XI. Tasa de pacientes en estadio B-C de CP según respuesta.



Como se ha comentado previamente (véase **Figura V**), la OR a favor de la pauta experimental se estimó, en el análisis por *ITT*, en 2,625 (IC 95%: 1,211-5,691; $p=0,013$) y, en el análisis *PP*, en 2,756 (IC 95%: 1,193-6,362; $p=0,016$). Desde un punto de vista práctico consideramos interesante mostrar las modificaciones sobre la OR cruda que se produjeron cuando se ajustó el efecto de la intervención por cada uno de aquellos

factores que se identificaron, de forma unilateral, como potencialmente capaces de influir en la respuesta. Estos resultados se muestran en la **Tabla XX**. Este análisis pretendía explorar, pues, si la pauta experimental mantenía su efecto beneficioso tanto en escenarios favorables como desfavorables. También se deseaba conocer si los factores que intervenían teóricamente en la respuesta, mantenían su efecto en el mismo sentido, cuando se ajustaban por el brazo asignado. Con este propósito se seleccionaron los factores presentes en la **Tabla XIX** para los que el valor p , estimado mediante regresión logística en el análisis univariante, fuese inferior a 0,1 tanto por *ITT* como *PP*: se despreciaron el Na y los linfocitos y se mantuvieron todas las demás variables. De nuevo se destacan de forma expresa aquellos resultados en los que el IC al 95% para la *OR* no incluye la unidad.

Tabla XX. Efecto de la pauta experimental ajustado de forma individual

	<u>Odds Ratio ajustada (IC 95%)</u>	<u>p</u>
<u>Por intención de tratamiento (n=120)</u>		
PAM, mm Hg	2,719 (1,225-6,033)	0,014
	1,037 (1,006-1,070)	0,019
Diuréticos, n (%)	2,711 (1,232-5,967)	0,013
	0,453 (0,202-1,018)	0,055
Descompensados, n (%)	2,620 (1,181-5,811)	0,018
	0,337 (0,144-0,789)	0,012
Albúmina, g/dl	3,087 (1,374-6,935)	0,006
	2,456 (1,196-5,046)	0,014
Creatinina, mg/dl	2,956 (1,323-6,602)	0,008
	0,137 (0,024-0,797)	0,027
CP, puntos	2,891 (1,291-6,473)	0,010
	0,700 (0,537-0,911)	0,008
Estadio B-C CP, n (%)	3,050 (1,348-6,899)	0,007
	0,322 (0,144-0,724)	0,006
<u>Por protocolo (n=95)</u>		
PAM, mm Hg	2,893 (1,220-6,859)	0,016
	1,035 (1,002-1,070)	0,036
Diuréticos, n (%)	2,730 (1,152-6,466)	0,022
	0,342 (0,136-0,863)	0,023
Descompensados, n (%)	2,747 (1,144-6,593)	0,024
	0,253 (0,094-0,686)	0,007
Albúmina, g/dl	3,104 (1,303-7,394)	0,011
	2,272 (1,001-5,156)	0,050
Creatinina, mg/dl	2,936 (1,237-6,968)	0,015
	0,159 (0,024-1,042)	0,055
CP, puntos	2,922 (1,234-6,918)	0,015
	0,738 (0,550-0,990)	0,043
Estadio B-C CP, n (%)	3,061 (1,281-7,313)	0,012
	0,391 (0,164-0,932)	0,034

PAM: presión arterial media; CP: Child-Pugh.

Las modificaciones para la *OR* que se produjeron con este ajuste, con respecto a su forma cruda, se representan en las **Tablas XXI y XXII**, con su correspondiente porcentaje de variación; de esta forma se constituyó la base para la selección de las variables que se incluyeron posteriormente en el modelo final, a través del análisis multivariante completo. Se señalan en dichas tablas aquellos ítems para los que la variación de la *OR* ajustada ampliaba el efecto estimado para esa misma variable en el análisis univariante previo.

En conjunto, ninguna de las variables por las que se ajustó unilateralmente el efecto beneficioso de la pauta experimental, modificaron el sentido de éste; de hecho, la *OR* ajustada por dichas variables (una a una) aumentó en la práctica totalidad de los casos con respecto a la *OR* cruda (salvo el estado de “descompensado” -tanto en el análisis por *ITT* como *PP*- y el “uso de diuréticos” -en el análisis *PP*-); véase **Tabla XXI**.

Del mismo modo, las variables testadas, cuando se ajustaron por el brazo asignado, mantuvieron su efecto sobre la respuesta en el mismo sentido (incluso aumentado su potencia) en el que lo hicieron en el análisis univariante (véase **Tabla XIX**), alcanzando en algunos casos una significación estadística de la que carecían previamente (albúmina y puntuación y estadio B-C de *CP*, en el análisis *PP*; véase **Tabla XX**); las excepciones para este fenómeno se volvieron a producir para el “uso de diuréticos”, en el análisis *PP*, y para el estado de “descompensado”, en las dos situaciones; véase **Tabla XXII**.

Tabla XXI. Cambios tras ajuste unilateral del efecto de la pauta experimental

		<u>OR ajustada</u>	<u>Variación</u>	<u>%</u>
<u>Por intención de tratamiento (n=120)</u>				
OR cruda 2,625	PAM, mm Hg	2,719	+0,094	↑3,6
	Diuréticos, n (%)	2,711	+0,086	↑3,3
	Descompensados, n (%)	2,620	-0,005	↓0,2
	Albúmina, g/dl	3,087	+0,462	↑17,6
	Creatinina, mg/dl	2,956	+0,331	↑12,6
	CP, puntos	2,891	+0,266	↑10,1
	Estadio B-C CP, n (%)	3,050	+0,425	↑16,2
	<u>Por protocolo (n=95)</u>			
OR cruda 2,756	PAM, mm Hg	2,893	+0,137	↑5
	Diuréticos, n (%)	2,730	-0,026	↓0,9
	Descompensados, n (%)	2,747	-0,009	↓0,3
	Albúmina, g/dl	3,104	+0,348	↑12,6
	Creatinina, mg/dl	2,936	+0,180	↑6,5
	CP, puntos	2,922	+0,166	↑6
	Estadio B-C CP, n (%)	3,061	+0,305	↑11,1

OR: Odds Ratio; PAM: presión arterial media; CP: Child-Pugh.

Tabla XXII. Ajuste según pauta del efecto de los ítems asociados a la respuesta

	<u>OR cruda</u>	<u>OR ajustada</u>	<u>Variación</u>	<u>%</u>
Por intención de tratamiento (n=120)				
PAM, mm Hg	1,036	1,037	+0,001	↑0,1
Diuréticos, n (%)	0,474	0,453	-0,021	↑4,4
Descompensados, n (%)	0,336	0,337	+0,001	↓0,3
Albúmina, g/dl	2,130	2,456	+0,326	↑15,3
Creatinina, mg/dl	0,186	0,137	-0,049	↑26,3
CP, puntos	0,719	0,700	-0,019	↑2,6
Estadio B-C CP, n (%)	0,374	0,322	-0,052	↑13,9
Por protocolo (n=95)				
PAM, mm Hg	1,033	1,035	+0,002	↑0,2
Diuréticos, n (%)	0,339	0,342	+0,003	↓0,9
Descompensados, n (%)	0,253	0,253	0,000	=
Albúmina, g/dl	1,987	2,272	+0,285	↑14,3
Creatinina, mg/dl	0,196	0,159	-0,037	↑18,9
CP, puntos	0,756	0,738	-0,018	↑2,4
Estadio B-C CP, n (%)	0,443	0,391	-0,052	↑11,7

OR: Odds Ratio; PAM: presión arterial media; CP: Child-Pugh.

Como ya se ha comentado previamente, los factores identificados hasta ahora como relacionados con la respuesta informaban, en conjunto, sobre la gravedad de la hepatopatía, cada uno desde una perspectiva diferente. Por lo tanto, para todos ellos existe plausibilidad biológica (y quizá colinealidad, para algunas de ellas). Aunque se aprecian algunas diferencias, tenues, en el análisis por *ITT* y *PP* (**Tabla XIX**), en conjunto, el efecto de casi todos estos factores (y la significación estadística para las diferencias encontradas) se mantuvo de forma constante ($p < 0,1$), en ambos casos, con algunos matices mínimos. Además, cuando se ajustó unilateralmente el efecto de la pauta asignada por dichos factores o a la inversa (**Tabla XX**), este efecto se mantuvo en el mismo sentido e, incluso, generalmente se potenció (**Tablas XXI y XXII**). Por lo tanto, desde el punto de vista estadístico, todas las variables comentadas previamente presentaban una robusta asociación con la respuesta.

En consecuencia, en el proceso intelectual de selección (no automática) final de las variables constitutivas del modelo definitivo, se establecieron preferencias que respondían a criterios clínicos y a los principios de simplicidad, estableciendo un número de variables en el análisis multivariante acorde al tamaño muestral por subgrupos. En los casos de aparente duplicidad, se escogieron aquellas variables cuantitativas (puntuación de *CP*) en vez de en su versión cualitativa (estadio de *CP*), por considerarse más informativas las primeras. No obstante, se evitaron las variables constituidas por agregación (puntuación de *CP*) de otras más simples (albúmina, por ejemplo) o variables

definidas de forma compleja (estadio de *CP* o estado de “descompensado”); véanse **Tabla VI** y apartado 4.9. En el caso de variables incluidas dentro de otras (“uso de diuréticos”, marcador subrogado del estado de “descompensado”), la colinealidad era obvia, inherente a la propia definición que se había hecho para el análisis de datos en la fase de diseño del estudio.

Por lo tanto, se prefirieron variables simples, de fácil obtención y que no requiriesen para su cálculo datos que aportasen información superflua (para la estimación del *CP*, por ejemplo, se precisaban conocer, entre otros, las cifra de *INR* y de bilirrubina, factores ambos no asociados con la respuesta; véanse **Tablas XVII y XVIII**). La PAM, la albúmina y la creatinina, adicionalmente, se asociaron de forma muy robusta con la respuesta (sobre todo en la forma más pura del análisis univariante, la que se realizó por *ITT*) y, además, la albúmina y la creatinina produjeron una amplificación muy importante del efecto de la pauta asignada sobre la respuesta (**Tabla XXI**), produciéndose también este fenómeno de forma recíproca (**Tabla XXII**).

En conclusión, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística, comprobando qué variables mantenían una relación con la respuesta de forma independiente y estimando el efecto modificador de las mismas sobre el que producía la variable independiente principal, el brazo de tratamiento, en la respuesta obtenida. Este análisis se representa en la **Tabla XXIII**, en la que se muestra que los tres únicos factores asociados de forma independiente con la respuesta fueron las cifras de albúmina y de creatinina y la pauta asignada. La *OR* ajustada para estas tres variables aumentó de forma sustancial con respecto a su forma pura. Estos resultados se reprodujeron tanto en el análisis por *ITT* como *PP*.

Tabla XXIII. Análisis multivariante

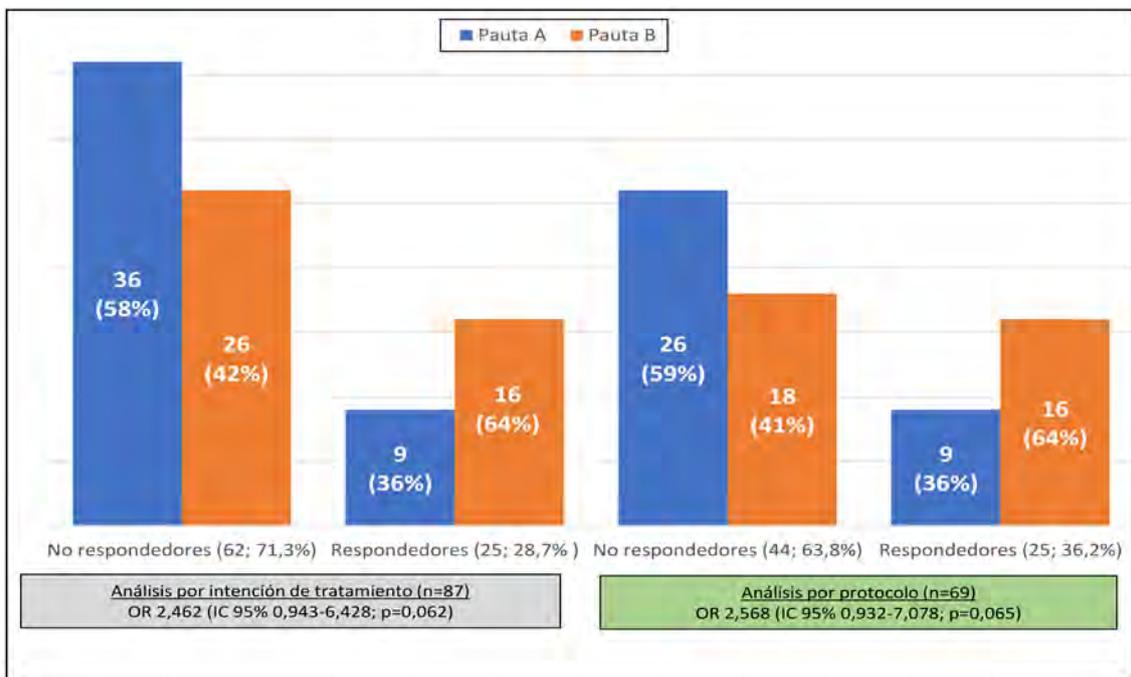
	<u>Odds Ratio ajustada (IC 95%)</u>	<u>p</u>
<u>Por intención de tratamiento (n=120)</u>		
Brazo experimental	3,321 (1,452-7,597)	0,004
Albúmina, g/dl	2,386 (1,148-4,957)	0,020
Creatinina, mg/dl	0,148 (0,025-0,890)	0,037
<u>Por protocolo (n=95)</u>		
Brazo experimental	3,261 (1,338-7,945)	0,009
Albúmina, g/dl	2,378 (1,025-5,519)	0,044
Creatinina, mg/dl	0,147 (0,022-0,994)	0,049

Las cifras de la PAM no se asociaron de forma independiente con la respuesta, por lo que esta variable no se añadió al modelo final simplificado del análisis

multivariante. Del mismo modo, otros modelos parecidos, pero contruidos con otras combinaciones de variables, no mejoraron el porcentaje pronosticado, con respecto al obtenido con el análisis que se muestra en la **Tabla XXIII**.

Sin embargo, desde un punto de vista práctico, sí es interesante mostrar cómo se modificó el efecto de la pauta asignada según algunas variables categóricas (y a la inversa) que no formaron parte del modelo final (véanse **Tablas XX, XXI y XXII**). Esta información se deriva de lo mostrado ya en las **Tablas XVII y XVIII** y en las **Figuras X y XI**, donde se muestran las diferencias encontradas para estos ítems entre los pacientes no respondedores y respondedores. En la **Figuras XII y XIII** se muestra la respuesta obtenida -por brazo- en los pacientes descompensados y compensados, respectivamente.

Figura XII. Respuesta obtenida según pauta en pacientes descompensados.

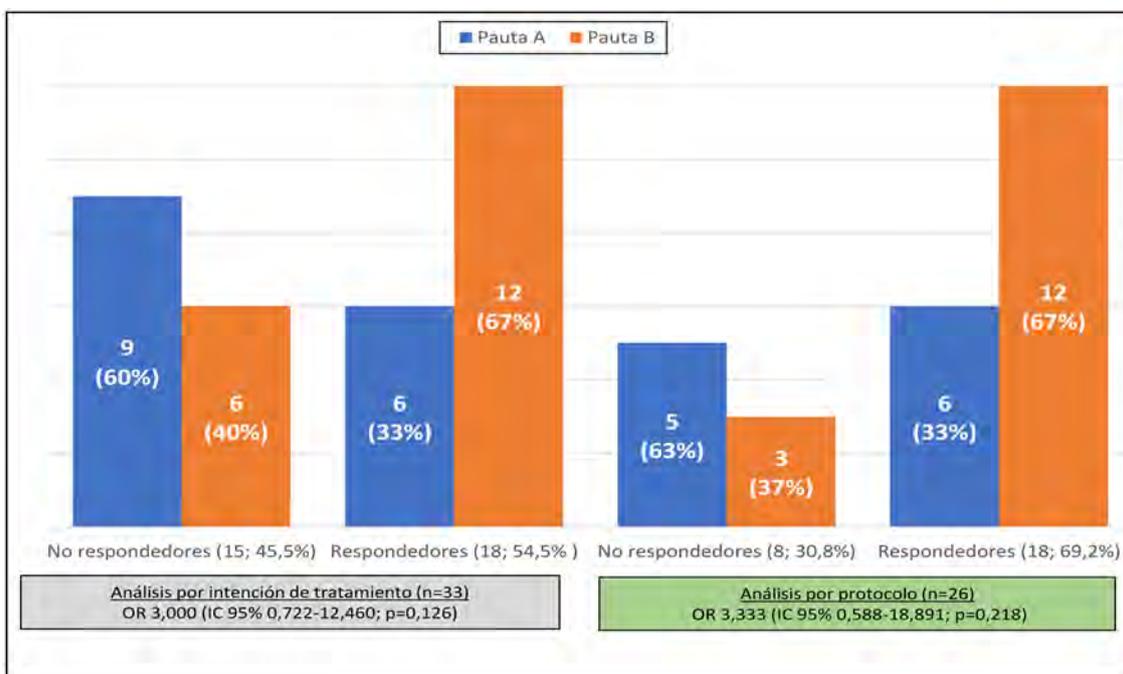


Dentro de los pacientes descompensados, la mayoría fueron no respondedores (71,3% [62/87] por ITT; 63,8% [44/69] PP). Cuando se produjo respuesta, ésta fue sobre todo a expensas de pacientes pertenecientes al grupo de la pauta experimental (16/25 [64%] versus 9/25 [36%]; $p=0,856$) mientras que, en los pacientes no respondedores, hubo más casos a los que se les había asignado la pauta clásica que la experimental: 36/62 (58%) versus 26/62 (42%), $p=0,891$ (análisis por ITT); 26/44 (59%) versus 18/44 (41%), $p=0,857$ (análisis PP); véase **Figura XII**.

Dentro de los pacientes compensados, la mayoría fueron respondedores (54,5% [18/33] por ITT; 69,2% [18/26] PP). Cuando se produjo respuesta, ésta fue sobre todo a expensas también de pacientes pertenecientes al grupo de la pauta experimental (12/18

[67%] versus 6/18 [33%]; $p=0,856$) mientras que, en los pacientes no respondedores, hubo más casos a los que se les había asignado la pauta clásica que la experimental: 9/15 (60%) versus 6/15 (40%), $p=0,891$ (análisis por *ITT*); 5/8 (63%) versus 3/8 (37%), $p=0,857$ (análisis *PP*); véase **Figura XIII**. La ausencia de significación estadística en estos casos es el reflejo de que los pacientes compensados y descompensados se distribuyeron de forma similar entre ambos brazos de tratamiento, también al segmentar la muestra entre respondedores y no respondedores.

Figura XIII. Respuesta obtenida según pauta en pacientes compensados.



En el caso de la *OR* a favor de la pauta experimental en global (véanse **Figuras V, XII y XIII**), ésta se había estimado, en el análisis por *ITT*, en 2,625 (IC 95%: 1,211-5,691; $p=0,013$). Esta tendencia se mantuvo al segmentar la muestra según el estado de “descompensado”, pero, sin embargo, se perdió la significación estadística para el efecto atribuible a las diferencias encontradas: *OR* 2,462 (IC 95%: 0,943-6,428; $p=0,062$) en descompensados versus 3,000 (IC 95%: 0,722-12,460; $p=0,126$) en compensados. En el análisis *PP*, la *OR* a favor de la pauta experimental, globalmente, fue de 2,756 (IC 95%: 1,193-6,362; $p=0,016$). Al segmentar la muestra del mismo modo, aunque se mantuvo la misma tendencia, se perdió la significación estadística para el efecto favorable de la pauta experimental: en pacientes descompensados, *OR* 2,568 (IC 95%: 0,932-7,078; $p=0,065$); y, en compensados, *OR* 3,333 (IC 95%: 0,588-18,891; $p=0,218$).

En el análisis por *ITT* (**Figura XIV**), la mayor parte de los pacientes no respondedores eran descompensados (versus compensados), tanto para la pauta A (80% [36/45] versus 20% [9/45]; $p=0,169$) como para la pauta B (81,2% [26/32] versus 18,8%

[6/32]; $p=0,042$). Estos datos entre los no respondedores se reprodujeron en el análisis *PP* (**Figura XV**): 83,9% (26/31) de descompensados *versus* 16,1% (5/31) de compensados para la pauta A ($p=0,137$) y 85,7% (18/21) de descompensados *versus* 14,3% (3/21) de compensados para la pauta B ($p=0,032$). En el caso de los pacientes respondedores este fenómeno también se produjo, aunque con mucha menos diferencia entre grupos: 60% (9/15) de descompensados *versus* 40% (6/15) de compensados en la pauta A y 57,1% (16/28) de descompensados *versus* 42,9% (12/28) de compensados en la pauta B ($p=0,856$).

La *OR* estimada (véanse **Figura X** y **Tablas XVII** y **XIX**) en el análisis por *ITT* para el estado de “descompensado” en global fue de 0,336 (IC 95%: 0,147-0,769; $p=0,008$) pero, al segmentar la muestra por brazo, se observó como este resultado mantuvo esta misma tendencia, aunque la significación estadística quedó limitada a la pauta B (*OR* 0,308 [IC 95%: 0,096-0,983; $p=0,042$]), no a la pauta A (*OR* 0,375 [IC 95%: 0,106-1,329; $p=0,169$]); véase **Figura XIV**. Estos mismos resultados se reprodujeron para el análisis *PP*, en el que la *OR* (véanse **Figura X** y **Tablas XVIII** y **XIX**) en global fue de 0,253 (IC 95%: 0,096-0,664; $p=0,004$); en el grupo B la *OR* fue de 0,222 (IC 95%: 0,053-0,932; $p=0,032$) y en el grupo A de 0,288 (IC 95%: 0,071-1,179; $p=0,137$); véase **Figura XV**.

Figura XIV. Respuesta obtenida por *ITT* según el estado de descompensado en ambos brazos de tratamiento.

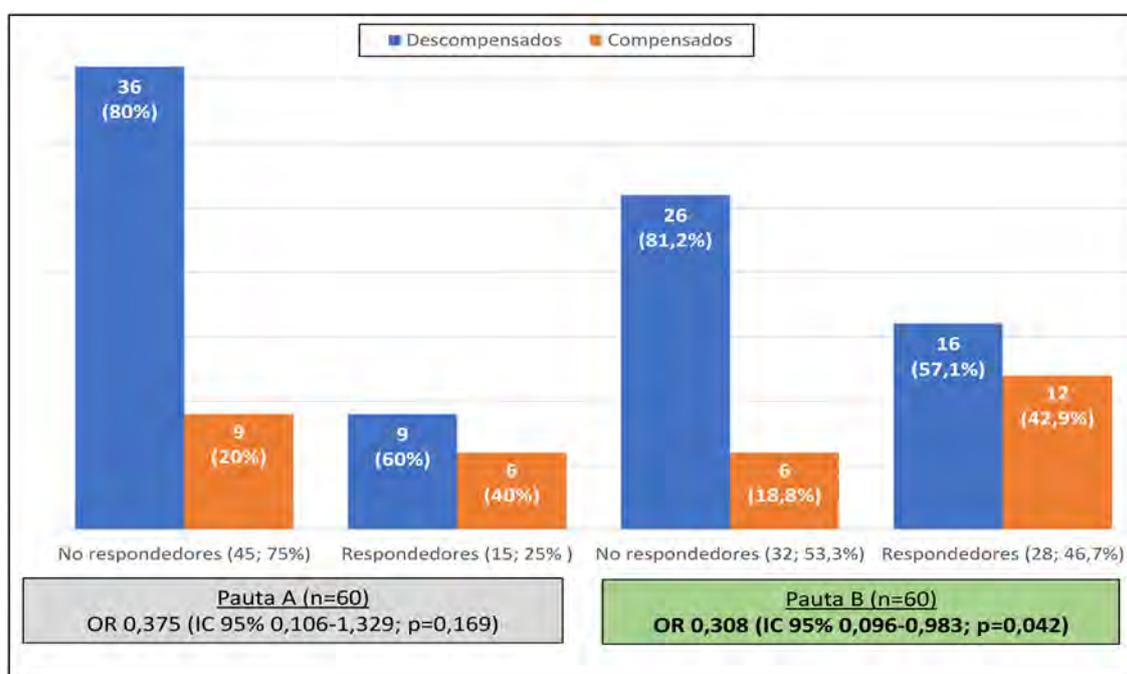
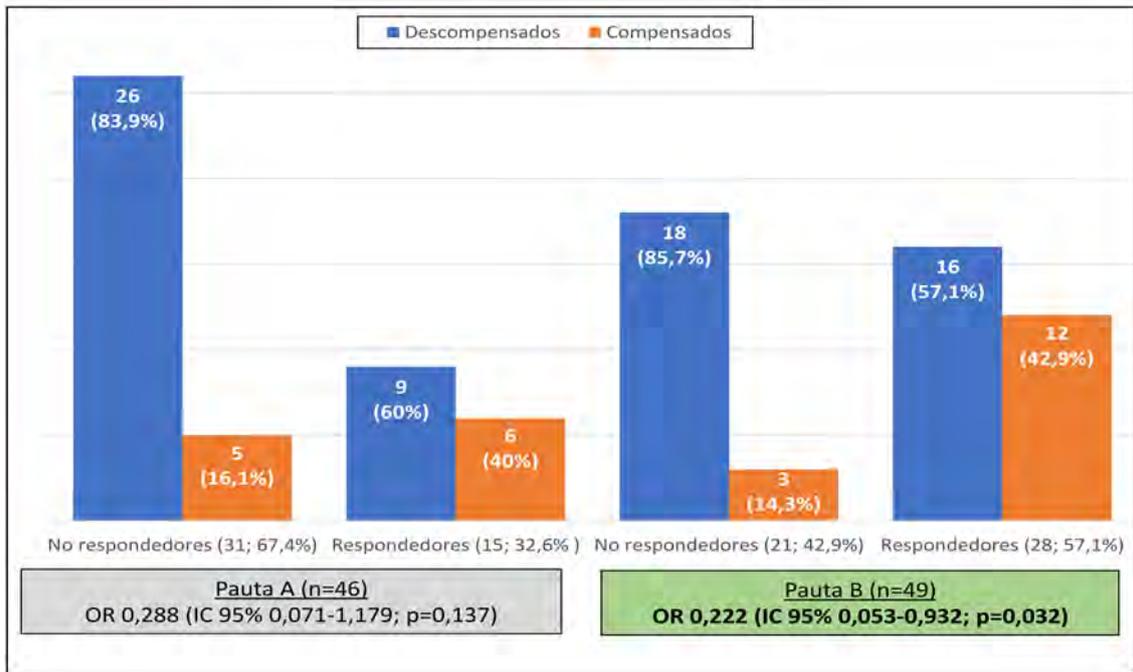


Figura XV. Respuesta obtenida PP según el estado de descompensado en ambos brazos de tratamiento.



El efecto desfavorable sobre la respuesta atribuible a la situación descompensada de la enfermedad, se concentró, pues, en los pacientes que recibieron la pauta experimental. En cualquier caso, esta interpretación ha de considerarse con cautela, habida cuenta del escaso número de pacientes respondedores dentro de los descompensados.

En conjunto, los resultados de estas *OR* segmentadas se explican por el escaso tamaño muestral del grupo de pacientes compensados ($n=33$ [27,5%], por *ITT*; $n=26$ [27,4%], *PP*) y, sobre todo, por las diferencias en el efecto de la pauta (2,625, por *ITT*; 2,756, *PP*) y del estado de descompensado (0,336, por *ITT*; 0,253, *PP*), al comparar sus respectivas *OR* crudas, de sentido inverso (véanse **Tablas XIX y XXI**), una vez corregido este aspecto: 2,625 versus 2,976 (1/0,336), por *ITT*; 2,756 versus 3,952 (1/0,253), *PP*.

En las **Figuras XVI y XVII** se representa la respuesta obtenida -por brazo- en los pacientes en estadio B-C y en estadio A de *CP*, respectivamente.

Figura XVI. Respuesta obtenida según pauta en pacientes en estadio B-C de CP.

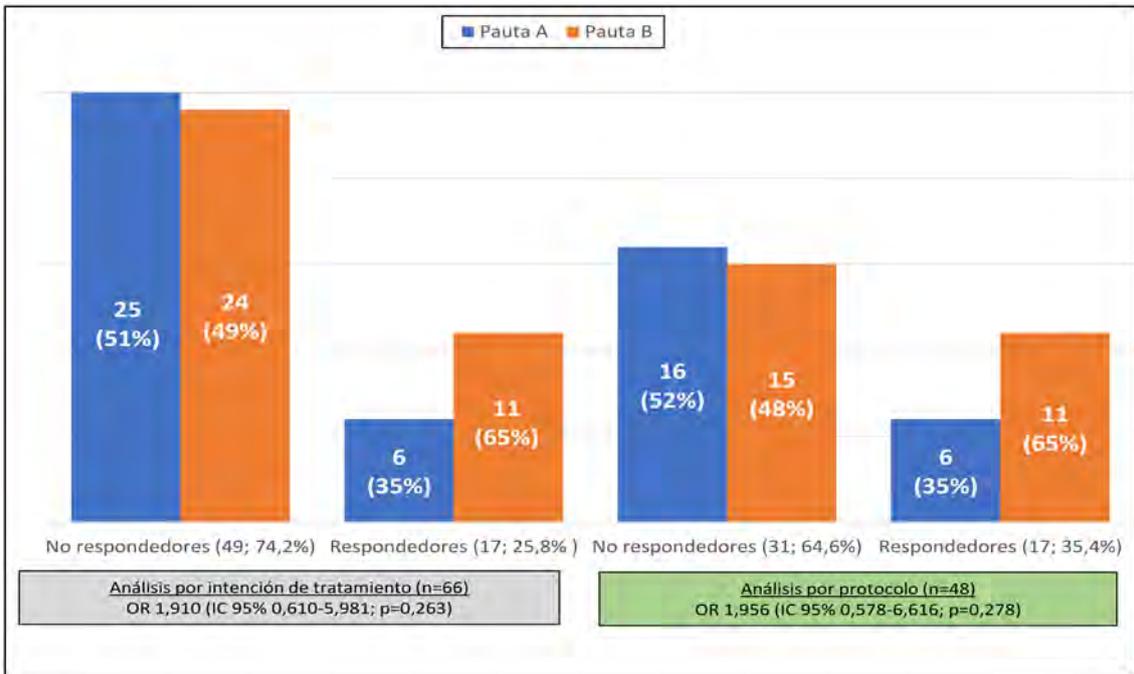
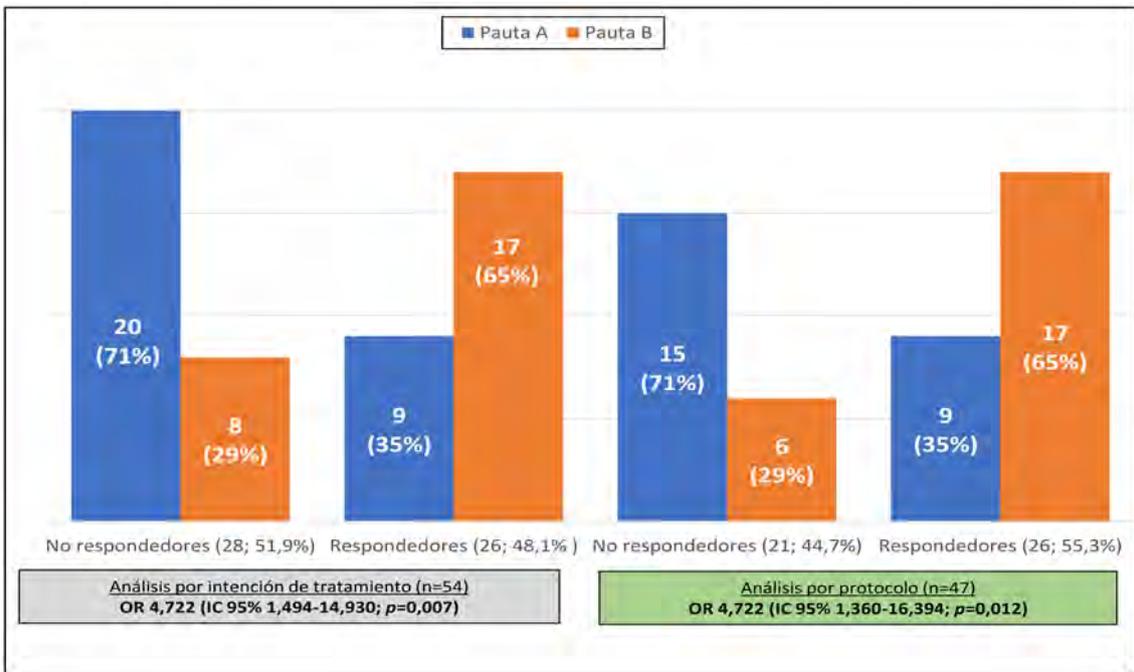


Figura XVII. Respuesta obtenida según pauta en pacientes en estadio A de CP.



La tasa de respuesta en los pacientes con cirrosis avanzada (estadio B-C de CP) también fue pobre. En el análisis por *ITT* ($n=66$) la respuesta se produjo en 17 casos (25,8%) mientras que en el análisis *PP* ($n=48$) la tasa de respuesta fue del 35,4%. Dentro de los pacientes que respondieron ($n=17$), predominaron los casos a los que se les había asignado la pauta B (11 [65%] *versus* 6 [35%]; $p=0,964$) mientras que no hubo casi

diferencias en la pauta asignada en los pacientes que no respondieron: clásica, 25/49 (51%) *versus* experimental, 24/49 (49%), $p=0,080$ (análisis por *ITT*); clásica, 16/31 (52%) *versus* experimental 15/31 (48%), $p=0,153$ (análisis *PP*); véase **Figura XVI**.

Dentro de los pacientes en estadio A de *CP* la tasa de respondedores (48,1% [26/54] por *ITT*; 55,3% [26/47] *PP*) fue similar a la de no respondedores (51,9% [28/54] por *ITT* y 44,7% [21/47] *PP*). Cuando se produjo respuesta, ésta fue sobre todo a expensas también de pacientes pertenecientes al grupo de la pauta experimental (17/26 [65%] *versus* 9/26 [35%]; $p=0,964$) mientras que, en los pacientes no respondedores, hubo más casos a los que se les había asignado la pauta clásica que la experimental: 20/28 (71%) *versus* 8/28 (29%), $p=0,080$ (análisis por *ITT*); 15/21 (71%) *versus* 6/21 (29%), $p=0,153$ (análisis *PP*); véase **Figura XVII**. La ausencia de significación estadística en estos casos es el reflejo de que los pacientes *CP* A y *CP* B-C se distribuyeron de forma similar entre ambos brazos de tratamiento, también al segmentar la muestra entre respondedores y no respondedores.

Con respecto a la *OR* a favor de la pauta experimental (véanse **Figuras V, XVI y XVII**), en el análisis por *ITT* (globalmente *OR* 2,625 [IC 95%: 1,211-5,691; $p=0,013$]), al segmentar la muestra según el estadio avanzado de *CP*, se mantuvo la misma tendencia pero sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el estadio A (*OR* 4,722 [IC 95%: 1,494-14,930; $p=0,007$]), no en el estadio B-C (*OR* 1,910 [IC 95%: 0,610-5,981; $p=0,263$]). Este mismo fenómeno se produjo en el análisis *PP* (globalmente *OR* 2,756 [IC 95%: 1,193-6,362; $p=0,016$]): en el estadio A la *OR* fue de 4,722 (IC 95%: 1,360-16,394; $p=0,012$) mientras que en el estadio B-C la *OR* fue de 1,956 (IC 95%: 0,578-6,616; $p=0,278$).

En esta ocasión, la proporción de pacientes con estadio B-C de *CP* (66/120 [55%] por *ITT*; 48/95 [50,5%], *PP*) estuvo equilibrada con respecto a la de pacientes en estadio A, en los que la magnitud del efecto a favor de la pauta experimental fue muy relevante y adquirió significación estadística para las diferencias encontradas. En cambio, la muestra de pacientes del grupo con cirrosis avanzada así definida, que respondieron (sobre todo con la pauta clásica; $n=6$), fue muy pequeña: esta limitación probablemente pueda explicar por qué la *OR* a favor de la pauta experimental incluyó la unidad en el análisis segmentado de los pacientes en estadio B-C de *CP*. En cualquier caso, sí parece que el efecto beneficioso de la pauta B sobre la respuesta se concentró en los casos en estadio A de *CP*.

En el análisis por *ITT* (**Figura XVIII**), la mayor parte de los no respondedores pertenecían al estadio B-C (*versus* estadio A), tanto para la pauta A (55,6% [25/45] *versus* 44,4% [20/45]; $p=0,296$) como para la pauta B (75% [24/32] *versus* 25% [8/32]; $p=0,005$). Estos datos entre los no respondedores se reprodujeron en el análisis *PP* (**Figura XIX**): 51,6% (16/31) con estadio B-C *versus* 48,4% (15/31) con estadio A en la pauta clásica ($p=0,460$) y 71,4% (15/21) con estadio B-C *versus* 28,6% (6/21) con estadio A en la pauta

experimental ($p=0,026$). En los respondedores este fenómeno se produjo de forma inversa: hubo más pacientes en estadio A (60% [9/15]) que en estadio B-C (40% [6/15]) en la pauta clásica y también más pacientes en estadio A (60,7% [17/28]) que en estadio B-C (39,3% [11/28]) en la pauta experimental ($p=0,964$).

Figura XVIII. Respuesta obtenida por ITT según el estadio avanzado de CP en ambos brazos de tratamiento.

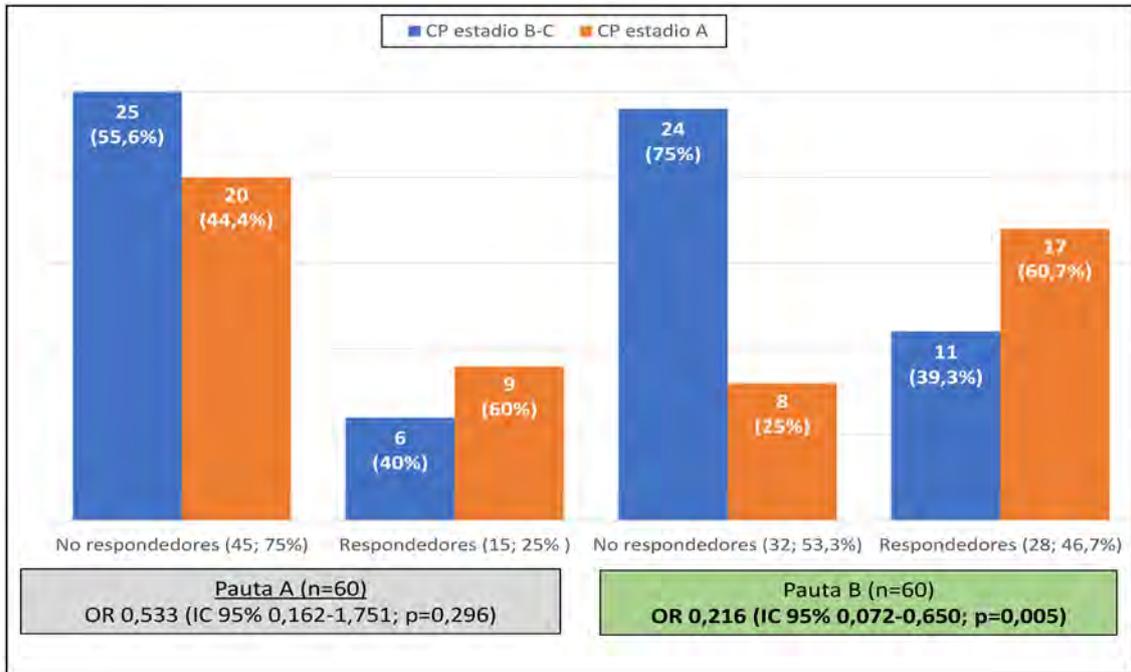
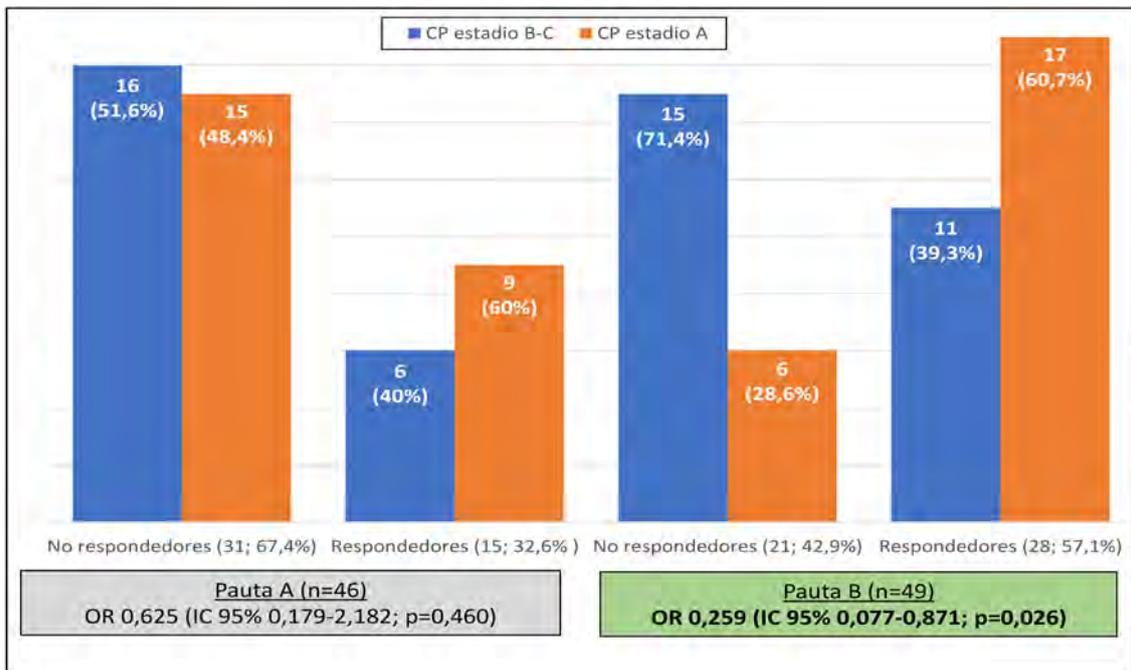


Figura XIX. Respuesta obtenida PP según el estadio avanzado de CP en ambos brazos de tratamiento.



En el análisis por *ITT*, la *OR* estimada (véanse **Figura XI** y **Tablas XVII** y **XIX**) para el estadio B-C de *CP* en global fue de 0,374 (IC 95%: 0,173-0,805; $p=0,011$) pero, al segmentar la muestra por brazo, se observó cómo se mantuvo la misma tendencia en ambos grupos, aunque la significación estadística quedó limitada al grupo B (*OR* 0,216 [IC 95%: 0,072-0,650; $p=0,005$]), y no al grupo A (*OR* 0,533 [IC 95%: 0,162-1,751; $p=0,296$]; véase **Figura XVIII**). En el análisis *PP*, la *OR* para la cirrosis en estadio B-C de *CP* (véanse **Figura XI** y **Tablas XVIII** y **XIX**) en global fue de 0,443 (IC 95%: 0,194-1,011; $p=0,051$); tras segmentar la muestra, se reprodujeron los mismos resultados que en el análisis por *ITT*, la *OR* para la pauta B fue de 0,259 (IC 95%: 0,077-0,871; $p=0,026$) y para la pauta A de 0,625 (IC 95%: 0,179-2,182; $p=0,460$); véase **Figura XIX**.

Por lo tanto, el efecto negativo sobre la respuesta atribuible al estadio B-C de *CP*, se concentró en los pacientes que recibieron la pauta experimental. De nuevo, hemos de ser cuidadosos a la hora de interpretar estos datos, considerando el escaso número de pacientes respondedores dentro de los que tenían un estadio avanzado de *CP*, fundamentalmente para la pauta clásica.

En este caso, no hubo diferencias relevantes en la magnitud del efecto de la pauta (2,625, por *ITT*; 2,756, *PP*) con respecto a la del estadio B-C de *CP* (0,374, por *ITT*; 0,443, *PP*), al comparar sus respectivas *OR* crudas, de sentido inverso (véanse **Tablas XIX** y **XXI**), una vez corregido este aspecto: 2,625 *versus* 2,673 (1/0,374), por *ITT*; 2,756 *versus* 2,257 (1/0,443), *PP*.

De todos modos, al segmentar la muestra, la significación estadística del efecto obtenido -atribuible a las diferencias encontradas para los factores relacionados con la respuesta- fue muy dependiente del tamaño muestral de los subgrupos que se compararon. Los datos expuestos en las **Figuras XII-XIX**, resultados de un análisis *post hoc*, tienen una finalidad meramente descriptiva. Mucho más relevante es, pues, el resultado del análisis multivariante, mostrado en la **Tabla XXIII** en su modelo final y, en el que se muestra que, a igualdad de cifras de albúmina y creatinina, el efecto beneficioso de la pauta experimental sobre la pauta clásica, no sólo se mantiene de forma independiente, sino que incluso se potencia, una vez ajustado, pues, por estos otros dos factores relacionados también de forma independiente con la respuesta.

En las **Figuras XX** y **XXI** se muestran los datos clínicamente más relevantes relacionados con la eficacia, en el análisis por *ITT* y *PP*, respectivamente.

En el brazo B la tasa de respuesta fue del 46,7% y en el brazo A del 25% (*OR* 2,625 [IC 95%: 1,211-5,691]; $p=0,013$); véase **Figura XX**. Se encontró una tendencia hacia una mejor tasa de respuesta con la pauta experimental que con la pauta de referencia, tanto en pacientes compensados (66,7% *versus* 40%; *OR* 3,000 [IC 95%: 0,722-12,460]; $p=0,126$) como en descompensados (38,1% *versus* 20%; *OR* 2,462 [IC 95%: 0,943-6,428]; $p=0,062$). Los pacientes en estadio *CP* A, en cambio, sí respondieron significativamente

mejor con la pauta experimental que con la clásica (68% *versus* 31%; *OR* 4,722 [IC 95%: 1,494-14,930]; *p*=0,007). La diferencia en la tasa de respuesta obtenida a favor de la pauta experimental (31,4% *versus* 19,4%) en los pacientes con estadio *CP* B-C no alcanzó significación estadística (*OR* 1,910 [IC 95%: 0,610-5,981]; *p*=0,263).

La tasa de respuesta fue del 57,1% con la pauta experimental y del 32,6% con la pauta clásica (*OR* 2,756 [IC 95%: 1,193-6,362]; *p*=0,016); véase **Figura XXI**. La pauta B también mostró en pacientes compensados una tendencia a ser superior a la pauta A (80% *versus* 54,5%; *OR* 3,333 [0,588-18,891]; *p*=0,218). En pacientes descompensados sucedió lo mismo (47,1% *versus* 25,7%; *OR* 2,568 [IC 95%: 0,932-7,078]; *p*=0,065). Los pacientes con estadio *CP* A respondieron significativamente mejor con la pauta experimental que con la clásica (73,9% *versus* 37,5%; *OR* 4,722 [IC 95%: 1,360-16,394]; *p*=0,012). En los pacientes en estadio *CP* B-C la diferencia entre la mayor tasa de respuesta obtenida con la pauta B respecto a la observada con la pauta A (42,3% *versus* 27,3%) no alcanzó significación estadística (*OR* 1,956 [IC 95%: 0,578-6,616]; *p*=0,278).

En las **Figuras XXII** y **XXIII** se muestran los principales datos sobre el efecto de otros factores relacionados con la respuesta, en el análisis por *ITT* y *PP*, respectivamente.

La respuesta fue significativamente peor en pacientes descompensados que en compensados en global (28,7% *versus* 54,5%; *OR* 0,336 [IC 95%: 0,147-0,769]; *p*=0,008); véase **Figura XXII**. Al analizar por separado cada brazo del ensayo, esta diferencia sólo alcanzó significación estadística para la pauta B (38,1% *versus* 66,7%; *OR* 0,308 [IC 95%: 0,096-0,983]; *p*=0,042), no para la pauta A (20% *versus* 40%; *OR* 0,375 [IC 95%: 0,106-1,329]; *p*=0,169). Del mismo modo, la tasa de respuesta fue significativamente inferior en los pacientes *CP* B-C que en los *CP* A en el total de la serie (25,8% *versus* 48,1%; *OR* 0,374 [IC 95%: 0,173-0,805]; *p*=0,011). Al segmentar la muestra por brazo, la diferencia estadísticamente significativa se limitó a los pacientes de la pauta B del ensayo (31,4% *versus* 68%; *OR* 0,216 [IC 95%: 0,072-0,650]; *p*=0,005), no a los de la pauta A (19,4% *versus* 31%; *OR* 0,533 [IC 95%: 0,162-1,751]; *p*=0,296).

La respuesta fue significativamente menor en pacientes descompensados que en compensados en global (36,2% *versus* 69,2%; *OR* 0,253 [IC 95%: 0,096-0,664]; *p*=0,004); véase **Figura XXIII**. Al limitar este análisis para cada uno de los brazos, esta diferencia sólo alcanzó significación estadística para la pauta B (47,1% *versus* 80%; *OR* 0,222 [IC 95%: 0,053-0,932]; *p*=0,032), no para la pauta A (25,7% *versus* 54,5%; *OR* 0,288 [IC 95%: 0,071-1,179]; *p*=0,137). De forma similar, la tasa de respuesta mostró una tendencia a ser inferior en los pacientes en estadio *CP* B-C que en los *CP* A en el total de la muestra (35,4% *versus* 55,3%; *OR* 0,443 [IC 95%: 0,194-1,011]; *p*=0,051). En el análisis segmentado por brazo, los pacientes en estadio *CP* B-C respondieron significativamente peor en la pauta B (42,3% *versus* 73,9%; *OR* 0,259 [IC 95%: 0,077-0,871]; *p*=0,026), mientras que en la pauta A el estadio *CP* B-C sólo mostró una tendencia hacia una menor tasa de respuesta (27,3% *versus* 37,5%; *OR* 0,625 [0,179-2,182]; *p*=0,460).

Figura XX. Tasas de respuesta según el brazo asignado en todos los pacientes, en compensados/descompensados y en estadio A/B-C de CP; análisis por ITT.

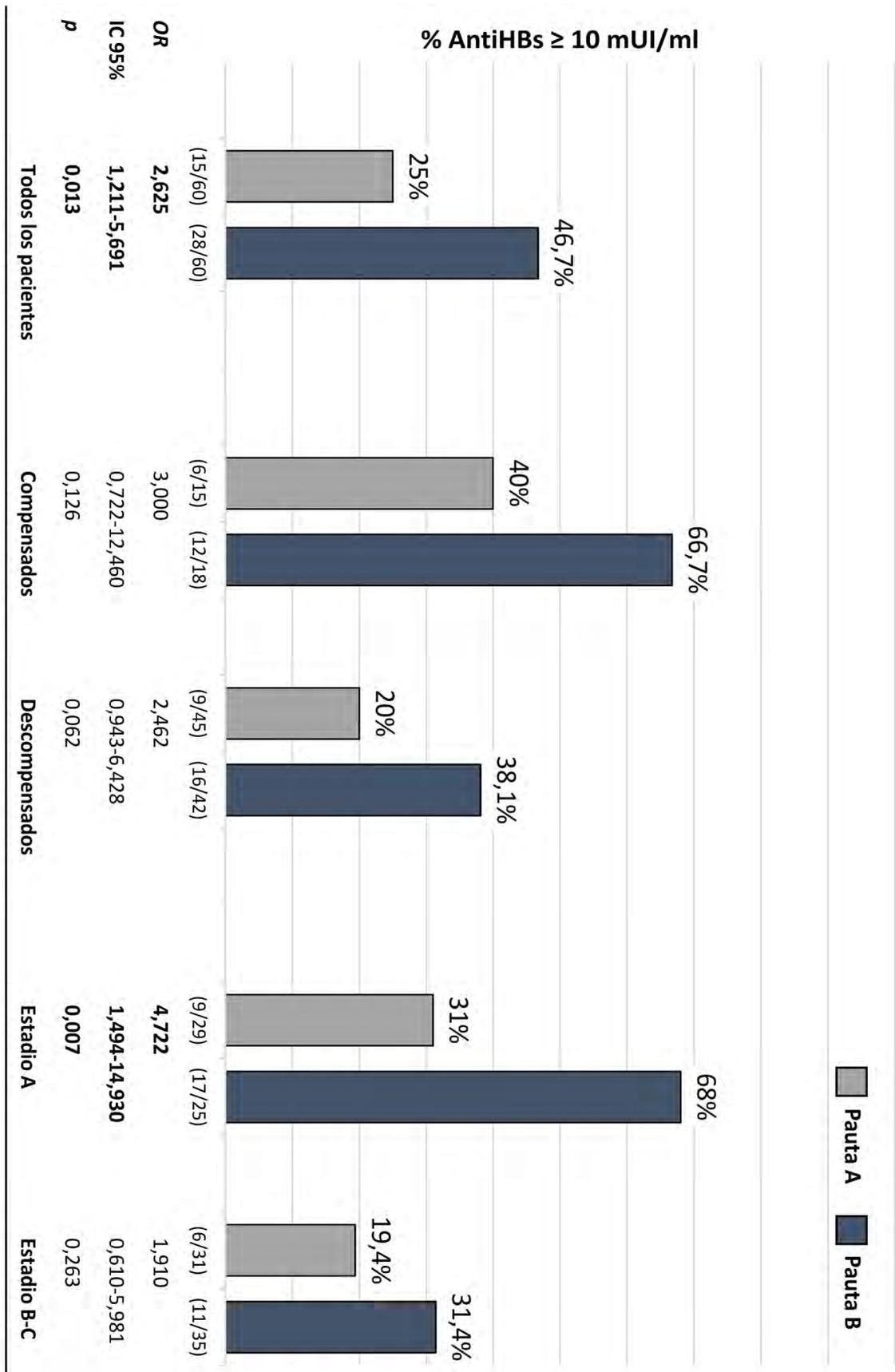


Figura XXI. Tasas de respuesta según el brazo asignado en todos los pacientes, en compensados/descompensados y en estadio A/B-C de CP; análisis PP.

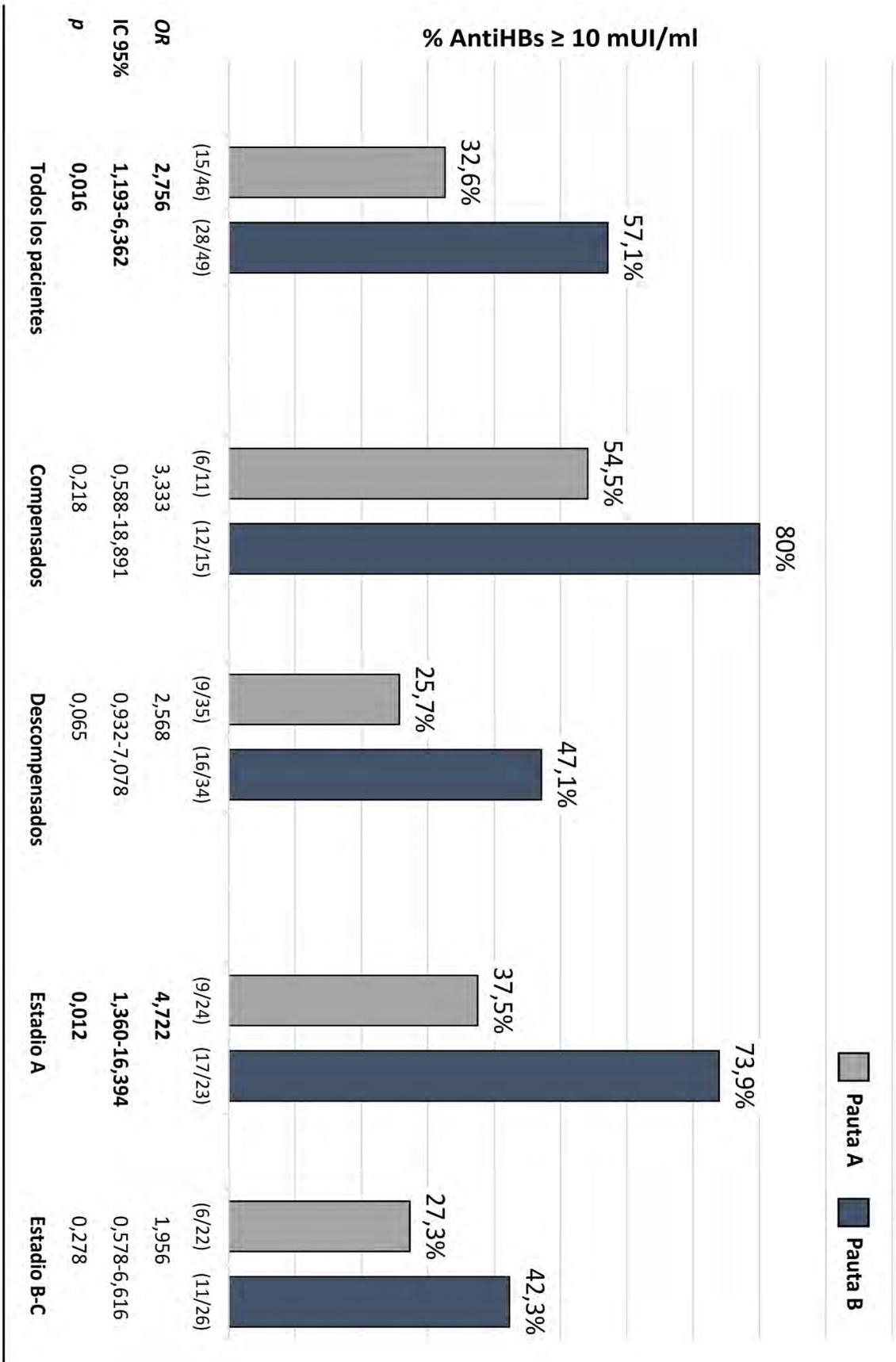


Figura XXII. Tasas de respuesta según el estado de compensado (*versus* descompensado) y el estadio A (*versus* B-C) de CP, en todos los pacientes y para cada brazo del ensayo, análisis por ITT.

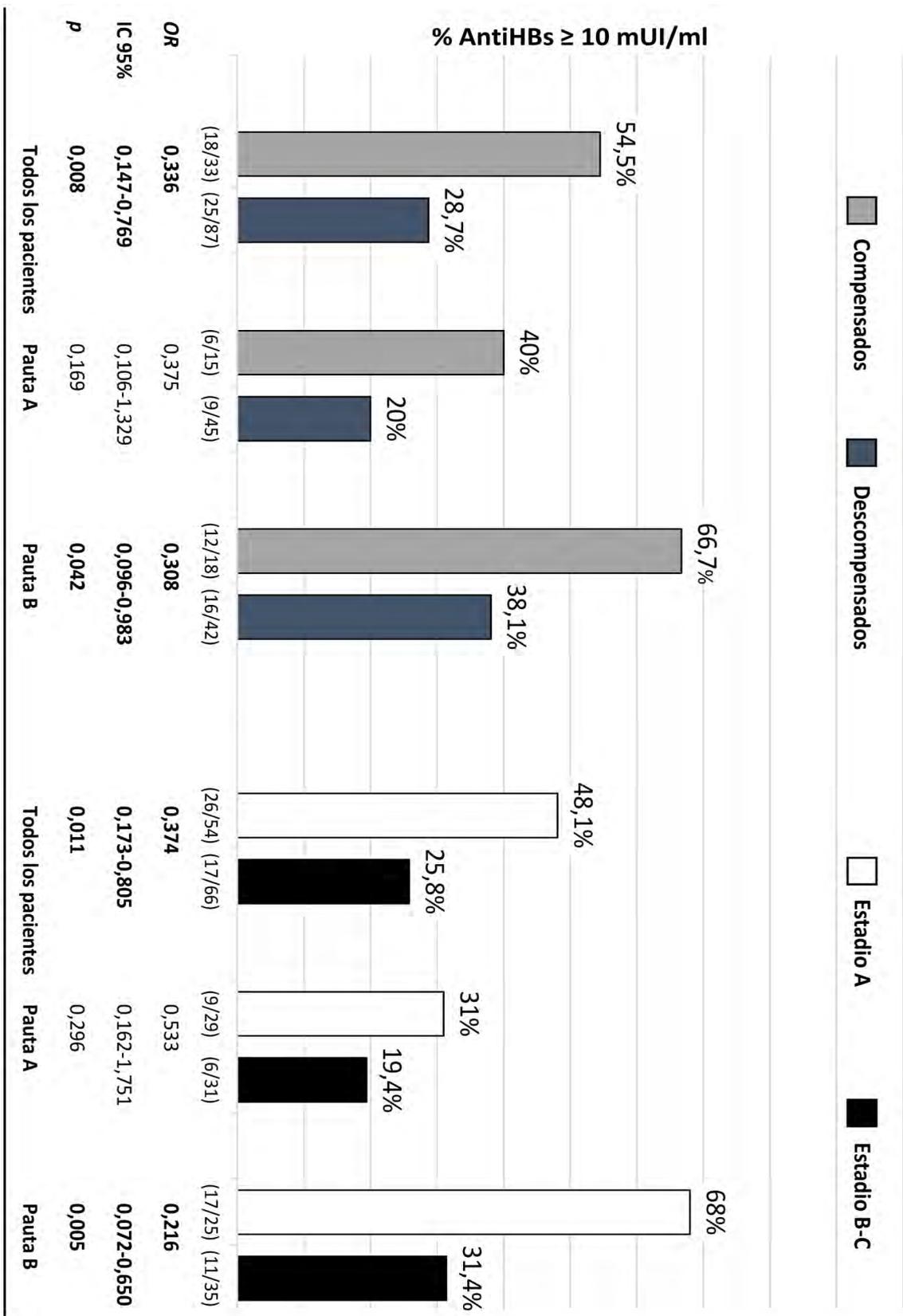
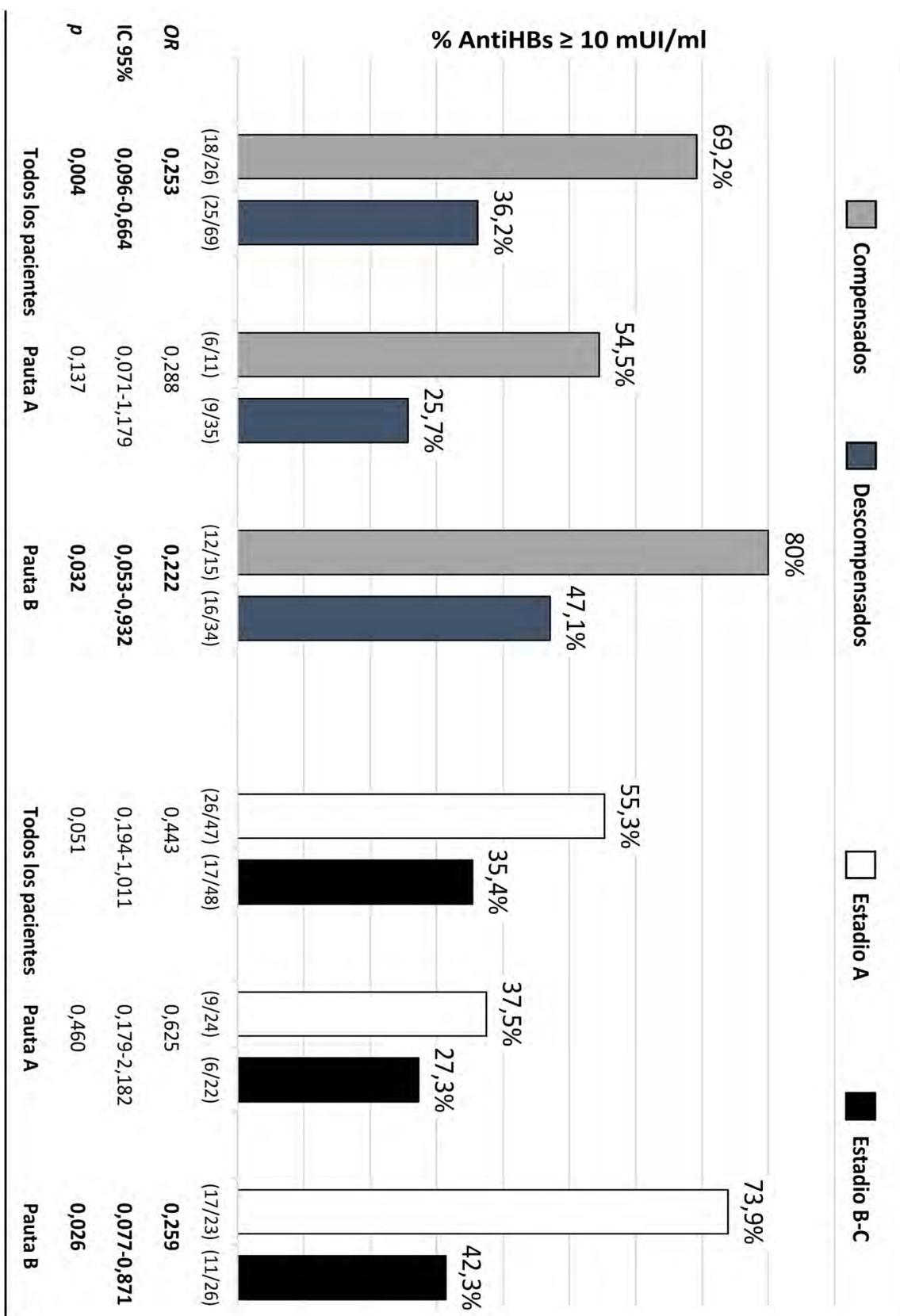


Figura XXIII. Tasas de respuesta según el estado de compensado (*versus* descompensado) y el estadio A (*versus* B-C) de CP, en todos los pacientes y para cada brazo del ensayo, análisis PP.



5.4. Análisis de seguridad

El número de pacientes con AA, según pauta asignada y en total, y el porcentaje que supuso el mismo dentro de cada grupo, queda expresado en la **Tabla XXIV**. En conjunto, los casos con AA fueron frecuentes en ambos grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre ellos ($p=0,349$). Por fortuna, la mayor parte de los pacientes que desarrollaron AA sólo presentaron uno de ellos a lo largo del seguimiento. Fue común que los AA se concentraran en su aparición en aquellos pacientes más graves.

Tabla XXIV. Número y porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos

	Brazo A (n=60)	Brazo B (n=60)	Total (n=120)
Ninguno	34 (56,7)	39 (65)	73 (60,8)
Alguno	26 (43,3)	21 (35)	47 (39,2)
Uno	12 (20)	13 (21,7)	25 (20,8)
Dos	5 (8,3)	3 (5)	8 (6,7)
Tres	5 (8,3)	3 (5)	8 (6,7)
Cuatro	2 (3,3)	1 (1,7)	3 (2,5)
Cinco	2 (3,3)	-	2 (1,7)
Seis	-	1 (1,7)	1 (0,8)

Se describen a continuación, en las **Tablas XXV** (frecuencia mayor del 2%) y **XXVI** (frecuencia menor del 2%), ordenados en global y por brazo de tratamiento, todos aquellos síntomas referidos, signos clínicos, datos de laboratorio y nuevos diagnósticos (o situaciones que motivaran un empeoramiento clínico con respecto a la situación basal), que fueron considerados relevantes por los investigadores, en términos de seguridad.

Se produjeron un total de 93 AA, 55 (59,1%) de ellos en el grupo de la pauta clásica y 38 (40,9%) en el de la pauta experimental ($p=0,012$). Los AA más frecuentes (**Tabla XXV**) se relacionaron de forma directa o indirecta con la enfermedad objeto de estudio; dichos AA fueron igualmente más frecuentes en la pauta A que en la pauta B: 28 (46,7%) *versus* 12 (20%); $p=0,019$. Para los AA menos frecuentes (**Tabla XXVI**), no se produjeron diferencias en su distribución según la pauta de tratamiento asignada: 27 (45%) en la pauta clásica *versus* 26 (43,3%) en la pauta experimental; $p=0,854$. Por lo tanto, en términos de significación estadística, el porcentaje de pacientes con AA y el de AA poco frecuentes fue similar entre ambos grupos; sin embargo, el porcentaje total de AA y de AA frecuentes fue superior en el grupo de la pauta clásica.

Tabla XXV. Acontecimientos adversos más frecuentes; n (%)

	Total (n=120)	Brazo A (n=60)	Brazo B (n=60)
Descompensación hidrópica ^A	10 (8,3)	7 (11,7)	3 (5)
Infecciones	10 (8,3)	7 (11,7)	3 (5)
Bacteriemia espontánea	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Fiebre sin foco	2 (1,7)	2 (3,3)	-
Peritonitis bacteriana -secundaria-	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Gripe	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Colangitis	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Infección de partes blandas (celulitis)	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Bacteriemia relacionada con catéter	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Tuberculosis ^B	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Encefalopatía -hepática-	9 (7,5)	5 (8,3)	4 (6,7)
Astenia	4 (3,3)	4 (6,7)	-
Diarrea	4 (3,3)	3 (5)	1 (1,7)
Complicación herniaria -umbilical-	3 (2,5)	2 (3,3)	1 (1,7)
Total	40 (33,3)	28 (46,7)	12 (20)

^A Incluye ascitis, edema periférico y pulmonar y derrame pleural. ^B Diagnóstico en el estudio previo al trasplante.

Un análisis limitado a los AAG, etiquetados como tales a juicio de los investigadores de acuerdo a las definiciones expresadas en el apartado 4.11.3, se muestra en la **Tabla XXVII**. Se produjeron un total de 48 AAG, sin diferencias ($p=0,136$) en su distribución entre la pauta clásica y la experimental: 28 (46,7%) *versus* 20 (33,3%), respectivamente. Sólo un paciente falleció durante el seguimiento del ensayo, como se comentará más adelante.

En la evaluación de los casos con eventos adversos relacionados con la enfermedad hepática, en términos de plausibilidad biológica, de nuevo a juicio de los investigadores, se documentaron un total de 54 AA, sin diferencias ($p=0,066$) entre ambas pautas: 32 (53,3%) -pauta A- *versus* 22 (36,7%) -pauta B-. Estos datos se muestran en la **Tabla XXVIII**.

Para ninguno de los eventos comentados se consideró que existiese relación causal con la medicación objeto de estudio. Por lo tanto, todos ellos se consideraron AA, y no RA (véase apartado 4.11.3).

Tabla XXVI. Acontecimientos adversos menos frecuentes; n (%)

	Total (n=120)	Brazo A (n=60)	Brazo B (n=60)
Hemorragia varicosa	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Carcinoma de colon ^A	2 (1,7)	2 (3,3)	-
Caídas	2 (1,7)	2 (3,3)	-
Artralgias	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Osteoporosis/osteopenia ^A	2 (1,7)	2 (3,3)	-
Hipotensión	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Hipertensión	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Molestias anorrectales	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Fracaso renal agudo	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Náuseas/vómitos	2 (1,7)	2 (3,3)	-
Dispepsia	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Cuadro pseudogripal	2 (1,7)	-	2 (3,3)
Síndrome nefrótico ^B	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Ictericia	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Epistaxis	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Obstrucción intestinal	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Shock	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Tromboembolismo pulmonar	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Equimosis	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Ginecomastia	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Hiponatremia -sintomática-	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Prurito	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Glositis	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Insomnio	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Hepatocarcinoma	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Insuficiencia respiratoria	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Hemorragia no varicosa	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Vértigos	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Púrpura	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Varices esofágicas ^A	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Parestesias	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Mucositis	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Varicorragia	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Disnea	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Ferropenia	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Cefalea	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Síndrome hepatorenal -tipo I-	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Eritema cutáneo	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Telangiectasias	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Carcinoma de pulmón	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Dolor torácico atípico	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Total	53 (44,2)	27 (45)	26 (43,3)

^A Diagnóstico en el estudio previo al trasplante. ^B Secundario a glomerulonefritis membranosa.

Tabla XXVII. Acontecimientos adversos graves; n (%)

	Total (n=120)	Brazo A (n=60)	Brazo B (n=60)
Descompensación hidrópica ^A	10 (8,3)	7 (11,7)	3 (5)
Infecciones	10 (8,3)	7 (11,7)	3 (5)
Encefalopatía -hepática-	9 (7,5)	5 (8,3)	4 (6,7)
Complicación herniaria -umbilical-	3 (2,5)	2 (3,3)	1 (1,7)
Hemorragia varicosa	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Carcinoma de colon ^B	2 (1,7)	2 (3,3)	-
Fracaso renal agudo	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Síndrome nefrótico ^C	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Obstrucción intestinal	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Shock	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Tromboembolismo pulmonar	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Hiponatremia -sintomática-	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Hepatocarcinoma	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Insuficiencia respiratoria	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Hemorragia no varicosa	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Síndrome hepatorenal -tipo I-	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Carcinoma de pulmón	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Total	48 (40)	28 (46,7)	20 (33,3)

^A Incluye ascitis, edema periférico y pulmonar y derrame pleural. ^B Diagnóstico en el estudio previo al trasplante. ^C Secundario a glomerulonefritis membranosa.

Tabla XXVIII. Acontecimientos adversos relacionados con la hepatopatía; n (%)

	Total (n=120)	Brazo A (n=60)	Brazo B (n=60)
Descompensación hidrópica ^A	10 (8,3)	7 (11,7)	3 (5)
Infecciones	10 (8,3)	7 (11,7)	3 (5)
Encefalopatía -hepática-	9 (7,5)	5 (8,3)	4 (6,7)
Complicación herniaria -umbilical-	3 (2,5)	2 (3,3)	1 (1,7)
Hemorragia varicosa	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Caídas	2 (1,7)	2 (3,3)	-
Osteoporosis/osteopenia ^B	2 (1,7)	2 (3,3)	-
Hipotensión	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Síndrome nefrótico ^C	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Ictericia	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Epistaxis	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Obstrucción intestinal	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Shock	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Ginecomastia	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Hiponatremia -sintomática-	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Prurito	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Hepatocarcinoma	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Hemorragia no varicosa	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Púrpura	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Varices esofágicas ^B	1 (0,8)	1 (1,7)	-
Síndrome hepatorenal -tipo I-	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Telangiectasias	1 (0,8)	-	1 (1,7)
Total	54 (45)	32 (53,3)	22 (36,7)

^A Incluye ascitis, edema periférico y pulmonar y derrame pleural. ^B Diagnóstico en el estudio previo al trasplante. ^C Secundario a glomerulonefritis membranosa.

Fue más relevante, no obstante, el impacto que dichos AA (y otras circunstancias) tuvieron en la interrupción del estudio de forma permanente, es decir, su potencial efecto sobre el cumplimiento del protocolo y, por lo tanto, sobre la diferencia entre los resultados obtenidos, analizados por *ITT* o *PP*. Ya se ha comentado anteriormente que consiguieron terminar por completo el estudio 95 pacientes (46 en el brazo A y 49 en el brazo B); véase **Figura IV.B**. Se detallan a continuación los motivos por los que los restantes 25 pacientes (14 en el brazo A y 11 en el brazo B) abandonaron el estudio de forma prematura. Estos datos se muestran en la **Tabla XXIX** y en la **Figura XXIV**.

Tabla XXIX. Motivos de abandono del estudio; n (%)

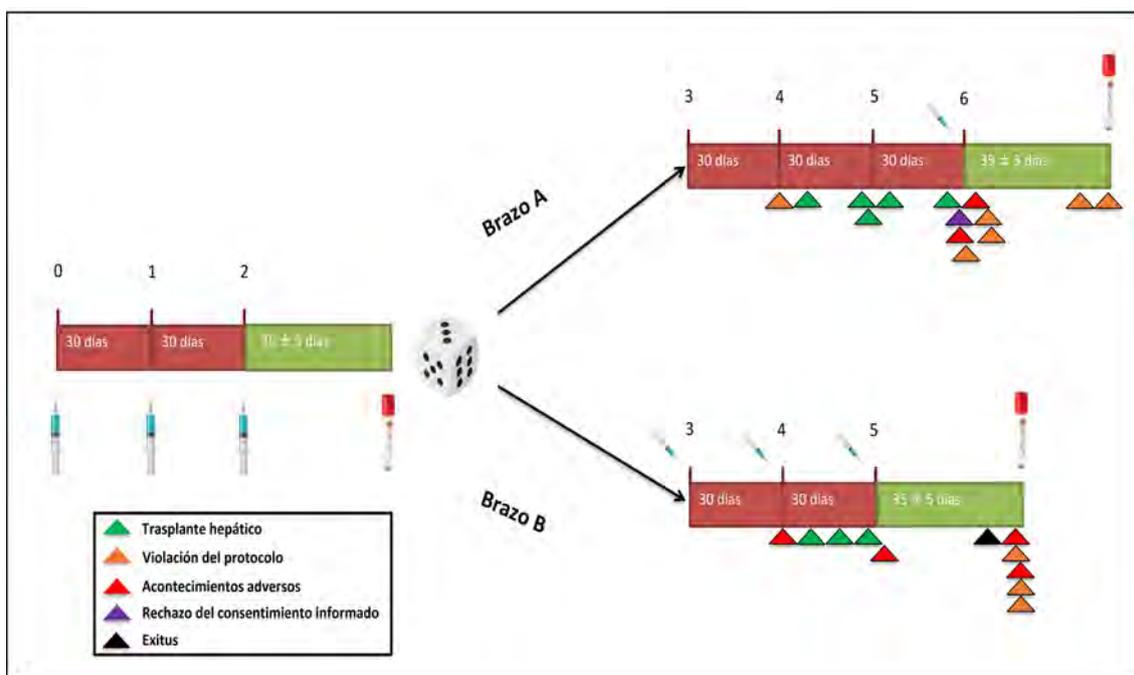
	Total (n=25)	Brazo A (n=14)	Brazo B (n=11)
Violación del protocolo	9 (36)	6 (42,9)	3 (27,3)
Trasplante hepático	8 (32)	5 (35,7)	3 (27,3)
Acontecimientos adversos	6 (24)	2 (14,3)	4 (36,3)
Rechazo del consentimiento informado ^A	1 (4)	1 (7,1)	-
<i>Exitus</i> ^B	1 (4)	-	1 (9,1)

^A Considerado una forma peculiar de incumplimiento del protocolo. ^B Considerado una forma específica de acontecimiento adverso grave.

Las categorías contempladas en la **Tabla XXIX** se consideraron mutuamente excluyentes. Para el caso, por ejemplo, de los AA, sólo se consideraron éstos cuando fueron la causa inequívoca de la retirada del paciente del ensayo: hubo pacientes que se retiraron por otro motivo (que se consideró el principal) y que pudieron haberlos presentado en su seguimiento previo. Del mismo modo, hubo más fallecimientos sobre el total de los casos incluidos en el ensayo, pero estos otros sucedieron, todos ellos, una vez que los pacientes habían sido ya retirados del estudio.

Las pérdidas atribuidas a AAG o al TH se distribuyeron de forma arbitraria desde el punto de vista temporal; en cambio, las debidas al incumplimiento del protocolo se concentraron cronológicamente en aquellos momentos en que estaban organizadas las correspondientes visitas, asimétricas según el brazo asignado (y lo mismo sucedió para los AA leves). Dado que la causa más frecuente de retirada del ensayo fue la violación del protocolo, no se realizó de forma voluntaria un análisis de las pérdidas (ni tampoco de los AA) ajustado al tiempo (“análisis de supervivencia”). No obstante, la información derivada de este asunto, queda expresada en la **Figura XXIV**, donde se muestran los motivos y momentos en que se produjo cada una de las pérdidas del ensayo.

Figura XXIV. Cronograma de las pérdidas del seguimiento.



6. DISCUSIÓN

La morbilidad y mortalidad de la infección por el VHB que se añade a los pacientes con cirrosis es mayor de la que se espera de pacientes sin enfermedad hepática preexistente, incluyendo la posibilidad de sufrir insuficiencia hepática aguda grave y/o tener más riesgo de desarrollar un CHC^{171,172}. Por estos motivos, tienen indicación de vacunación frente al VHB, entre otras circunstancias, las personas no inmunizadas en riesgo de infección por exposición y los pacientes con cualquier enfermedad hepática crónica, tan pronto como sea posible^{9,54,64}.

Adicionalmente, en el contexto del TH, la HBN puede provocar, entre otras consecuencias, la pérdida del injerto^{125,173}. Los donantes *antiHBc* positivos (en España, 27% de los mayores de 60 años¹²²) son, de forma característica -aunque no exclusiva-, el principal factor de riesgo para el desarrollo de HBN¹¹⁵. En receptores de TH con contacto previo sin inmunidad (*antiHBc* +/*antiHBs* -) y/o vacunados con éxito (*antiHBc* -/*antiHBs* +), el riesgo de HBN no se elimina de forma completa, sino que se reduce al 13-19,5% y 9,7-20%, respectivamente^{114,124,125}. Los receptores de otros trasplantes de órgano sólido tienen un riesgo menor^{114,118,174} pero, de nuevo, el estado serológico del receptor interviene en la protección contra la HBN^{119,120}. Por estos motivos, la vacunación frente al VHB es prácticamente obligatoria en el contexto del TH^{104, 105}.

La insuficiencia orgánica, las comorbilidades asociadas y el estado de inmunosupresión, frecuentemente presentes en la propia condición de receptor potencial de un TH, son factores relacionados con una disminución de la eficacia vacunal⁵⁶. Las estrategias para combatir esta inmunogenicidad reducida incluyen la utilización de dosis adicionales (refuerzos vacunales) en no respondedores⁵⁹ y/o pautas completas intensificadas y con dosis dobles⁶⁰⁻⁶², y, sobre todo, el adelanto de la vacunación a fases tempranas de la enfermedad, cuando la respuesta inmune aún está conservada desde el punto de vista funcional, evitando tener que hacerlo inmediatamente antes del trasplante^{145,175,176}.

Según las guías de práctica clínica^{9,49,61,70,106}, en inmunocomprometidos en general, incluyendo pacientes con cirrosis y/o sometidos a hemodiálisis, se recomiendan clásicamente pautas aceleradas (0-1-2 meses) con dosis dobles (40 µg) (A-II: recomendación fuerte - evidencia de calidad moderada), administrando, sobre todo en los no respondedores, una cuarta dosis doble similar a los 6 meses (A-III: recomendación fuerte - evidencia de calidad baja)^{58,152,156,158,174}, a pesar de lo cual, la respuesta es limitada y muy dependiente de la función hepática^{153,158,177}. Para los no respondedores, se recomienda alternativamente una tanda de revacunación completa con tres dosis (A-III: recomendación fuerte - evidencia de calidad baja)^{154,158}.

Desgraciadamente, las tasas de éxito en cirróticos de la vacunación frente al VHB son muy deficientes^{60,143,152-154,156,158,178-180}, disminuyendo de forma muy ostensible con la progresión de la enfermedad^{158,177} o si la inmunización se pretende conseguir después del TH^{144,148}. Las pautas empleadas han sido muy variadas, así como sus tasas de respuesta^{145,146}; en general, las pautas largas convencionales¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ han arrojado malos resultados, pero incluso con pautas contundentes e intensificadas^{150,151}, las tasas de respuesta han continuado siendo subóptimas. En estudios limitados a pacientes con cirrosis compensada¹⁵³, la respuesta puede alcanzar el 74%; sin embargo, en pacientes en lista de TH¹⁵⁴, las mejores tasas de seroconversión comunicadas después de un primer ciclo de vacunación son, únicamente, del 44%. Por lo tanto, la situación de no respuesta a una primera tanda de vacunación es muy común en práctica clínica, sobre todo si existe una cirrosis avanzada, donde se podría considerar que es el escenario habitual. Además, era precisamente en este contexto en el que existía menos evidencia científica disponible, por lo que la “pregunta de investigación” de nuestro estudio era pertinente y relevante.

Estudios previos de nuestra unidad, de naturaleza retrospectiva^{156,158}, mostraron una tasa global de respuesta del 32,7-36% con tres dosis de 40 µg (0-1-2 meses) y del 31,3-40,7% con cuatro dosis de 40 µg (0-1-2-6 meses). Estos datos pudieran parecer desalentadores a la hora de sugerir que la cuarta dosis tuviera alguna capacidad de mejorar la respuesta obtenida con respecto a la tanda original de tres dosis. Sin embargo, en todos los pacientes ($n=278$) no se disponía de una tasa de respuesta diferenciada tras la tercera o la cuarta dosis de vacuna. De hecho, cuando se analizó la cohorte de los 79 pacientes en los que sí se disponía de información exacta sobre los títulos de *antiHBs* tras la tercera y la cuarta dosis, se observaron diferencias en la tasa de respuesta: 36,7% con tres dosis de 40 µg (0-1-2 meses) *versus* 51,9% con cuadro dosis de 40 µg (0-1-2-6 meses). Estos resultados avalaban el papel beneficioso de la administración de la cuarta dosis, como refuerzo postvacunal: se producía un incremento moderado (24%) en la tasa de seroconversión respecto a la obtenida con la pauta original de tres dosis. Un análisis pormenorizado de los casos que respondieron con la adición de la cuarta dosis mostró que se trataba de pacientes mayoritariamente en estadio A-B de CP.

Sin embargo, este beneficio distaba mucho del comunicado por *Domínguez et al*¹⁵⁴, donde sus tasas de respuesta fueron del 44% con tres dosis de 40 µg (0-1-2 meses) *versus* 62% tras revacunar con el mismo esquema de forma selectiva a los no respondedores, lo que significaba un incremento en la respuesta de más del 50%. Del mismo modo, en nuestra serie¹⁵⁸, cuando evaluamos la respuesta de los 57 pacientes no respondedores a un primer ciclo de vacunación, que fueron revacunados con la misma pauta de forma completa, el incremento en la tasa de seroconversión fue del 50%.

Son tres, pues, las consecuencias que se pueden extraer de estos estudios^{154,156,158}. En primer lugar, que el momento crítico para la determinación de la respuesta a la vacuna frente al VHB con dosis de 40 µg, con una pauta a los 0-1-2(-6) meses, es tras haber transcurrido un mes de la tercera dosis (y no tras la cuarta dosis). En este momento se puede seleccionar un grupo relativamente numeroso de pacientes (que podría llegar hasta el 44%¹⁵⁴) en los que se habría obtenido, simplemente así, la respuesta deseada. La segunda enseñanza es que, llegados a este punto, los pacientes no respondedores se benefician de forma moderada de un recuerdo con una cuarta dosis al sexto mes (un 24% de ellos responden) mientras que este beneficio parece que sería mayor repitiendo una nueva tanda de vacunación completa similar (responderían un 50%). Y en tercer y último lugar, es probable que los factores que influyan en la respuesta a la primera tanda de vacunación no sean exactamente los mismos que lo hacen en la revacunación de los no respondedores, al irse seleccionando, con cada tanda, de forma progresiva y natural, aquellos casos más desfavorables. Este dilema que planteaba la literatura médica se pretendió resolver aportando la mejor evidencia científica posible, a través de un ensayo clínico aleatorizado, fase III, diseñado de acuerdo con las tres premisas anteriores.

El requisito básico para la participación en el ensayo fue la ausencia de respuesta a tres dosis dobles (40 µg) según la pauta acelerada (0-1-2 meses), considerada la recomendada de forma estándar por las principales sociedades científicas^{9,49,61,70,106}. Las causas más relevantes de cirrosis hepática en nuestro estudio fueron el alcohol, sobre todo, y la hepatitis C; no obstante, las restantes etiologías comunes de enfermedad hepática estuvieron también presentes con su prevalencia habitual. Del mismo modo, la enfermedad hepática estuvo adecuadamente representada a lo largo de todo su espectro de gravedad, incluyendo un 72,5% de pacientes descompensados. Los factores potencialmente relacionados con la respuesta a la vacuna se distribuyeron de manera similar entre las dos ramas de tratamiento del ensayo, como consecuencia del proceso de aleatorización, evitándose así sesgos de confusión y errores en la interpretación final los datos.

Los resultados obtenidos permitieron rechazar la hipótesis nula de igualdad: la respuesta fue del 25-32,6% con la pauta clásica y del 46,7-57,1% con la pauta experimental, según se analizasen los datos por *ITT* o *PP*. En ambos casos, la medida del efecto, estimada por medio de la *OR* (de 2,625-2,756), fue a favor de la pauta experimental, de forma estadísticamente significativa. Además, este efecto se mantuvo de forma constante cuando se ajustó por los otros condicionantes que intervinieron en la respuesta. La pauta experimental, además de ser más eficaz, precisó un periodo inferior para su administración, una ventaja a tener especialmente en cuenta en la población con cirrosis incluida en lista activa a la espera de un TH.

Curiosamente, los factores clásicamente asociados (aunque de forma inconstante en la literatura médica) con la inmunogenicidad vacunal frente al VHB en población general (obesidad, DM2, edad avanzada o presencia de *antiHBc*) no se asociaron con la respuesta a la revacunación; los que sí lo hicieron fueron varios marcadores de gravedad de la enfermedad hepática, al menos en el análisis univariante. La edad media en nuestro estudio fue elevada, pero de forma uniforme ($56,7 \pm 7,7$ años). La obesidad (31,7%) y la DM2 (25%) estuvieron bien representadas en la muestra total, pero no sucedió lo mismo con los pacientes *antiHBc* positivos (9,2%), lo que habla de un posible sesgo, que merece una consideración especial. La selección de aquellos pacientes *antiHBc* positivos, con una teórica mayor posibilidad de generar inmunidad, pero que aun así no habían respondido a la primera tanda de vacunas (requisito para participar en el ensayo), pudiera haber hecho que este factor, clásicamente asociado a una mayor inmunogenicidad, perdiese su potencial efecto beneficioso en el caso de la revacunación. Para otros factores asociados a una peor respuesta a la vacunación en la población general (obesidad, DM2 o edad avanzada), la ausencia de asociación con la respuesta a la revacunación probablemente se deba: 1) a las propias características de la muestra basal en nuestro ensayo (véase **Tabla VII**); 2) a que dichas variables no impactan de la misma forma en pacientes vacunados y revacunados, o; 3) a que dichos factores pierden su efecto predictor de respuesta en la población (cirrosis) objeto de estudio.

En el principal estudio enfocado a conocer los factores relacionados con la respuesta a la vacuna del VHB en pacientes con cirrosis¹⁵⁸, la menor puntuación del índice de *MELD*, la ausencia de DM2 y la presencia de positividad para los *antiHBc* se asociaron de forma independiente con la respuesta. En el análisis multivariante de este estudio se incluyeron tanto pacientes respondedores a un ciclo de tres dosis (con o sin un refuerzo) como a dos ciclos consecutivos, lo que limita la interpretación de los resultados; es probable que los factores relacionados con la respuesta no tengan el mismo impacto en regímenes de vacunación y de revacunación o que algunos factores, como la DM2¹⁸¹, pierdan su efecto predictor de respuesta en la población con cirrosis, objeto de este estudio.

Nuestro análisis multivariante se construyó incorporando variables desagregadas, simples y lo más informativas posibles. De todas ellas, la albúmina^{86,87} fue el marcador único de disfunción hepática que se incorporó al modelo predictivo final. La creatinina⁹⁷, un importante marcador pronóstico en cirrosis descompensada, fue el otro ítem constituyente del modelo. Es bien conocido, el impacto negativo que la insuficiencia renal produce, en general, en la respuesta a prácticamente todo tipo de vacunas¹⁸². Los clásicos scores de gravedad empleados en cirrosis^{76,80} requerían para su cálculo una serie de datos que se mostraron superfluos desde el punto de vista predictivo (cifras de bilirrubina, de *INR* y de *Na*) en nuestra serie, quizá por la distribución de dichos datos en nuestra muestra o quizá por ser peores indicadores pronósticos

(sobre todo a largo plazo) que las cifras de albúmina sérica⁸⁸⁻⁹⁰. En conjunto, los tres factores que de forma independiente, recíproca y robusta se asociaron a una mayor respuesta (la pauta experimental, niveles elevados de albúmina y cifras bajas de creatinina) potenciaron, incluso, su efecto cuando éste se ajustó por las restantes variables del modelo.

Desde un punto de vista práctico, se realizaron diversos subanálisis en grupos concretos de pacientes. La pauta experimental (38,1-47,1% [16/42-34]) fue superior a la clásica (20-25,7% [9/45-35]) en pacientes descompensados ($p=0,062-0,065$), y también en pacientes compensados (66,7-80% [12/18-15] *versus* 40-54,5% [6/15-11]; $p=0,126-0,218$) -análisis por *ITT* y *PP*, respectivamente-. Lo mismo sucedió en el caso de los pacientes con estadio B-C de *CP*, en los que la pauta experimental mostró una mejor tasa de respuesta (31,4-42,3% [11/35-26]) que la clásica (19,4-27,3% [6/31-22]); $p=0,263-0,278$; en los pacientes en estadio A de *CP* también fue superior la pauta experimental (68-73,9% [17/25-23]) *versus* 31-37,5% [9/29-24]); $p=0,007-0,012$ -análisis por *ITT* y *PP*, respectivamente-. La pauta experimental se mostró más eficaz que la clásica, pues, tanto en situaciones favorables como desfavorables, quedando la significación estadística, limitada al estadio A de *CP*, muy condicionada por el tamaño muestral de cada subgrupo analizado.

No obstante, la cuestión de quiénes son los pacientes que más se benefician de la pauta experimental surge de forma casi intuitiva. Por una parte, los pacientes compensados o en estadio A tuvieron aceptables tasas de respuesta -aunque inferiores a las descritas en la literatura¹⁵³- con la pauta clásica (40-54,5% y 31-37,5%, respectivamente), pero la respuesta a la pauta experimental fue muy superior (66,7-80% y 68-73,9%, respectivamente): estos pacientes, por lo tanto, se benefician ostensiblemente de que se les aplique una pauta contundente de revacunación. Como ejemplo, la *OR*, tanto por *ITT* como *PP*, a favor de la pauta experimental fue de 4,722 en el subgrupo de pacientes con estadio A de *CP*. En cambio, los pacientes descompensados o en estadio B-C de *CP* presentaron una respuesta pobre con la pauta clásica (20-25,7% y 19,4-27,3%, respectivamente) y moderada -aunque claramente superior a la de la pauta estándar- con la pauta experimental (38,1-47,1% y 31,4-42,3%, respectivamente). En estos últimos pacientes el beneficio de la pauta experimental sobre la clásica también existió, si bien la respuesta seguía siendo muy dependiente del efecto negativo atribuible al compromiso de la función hepática. De hecho, en los pacientes a los que se les asignó la pauta B, la *OR* para el estado de descompensado fue de 0,222-0,308 -análisis *PP* y por *ITT*, respectivamente-. Otro ejemplo es el de la *OR* para el estadio B-C de *CP* sobre la respuesta en este mismo subgrupo de pacientes, que osciló entre 0,216 (por *ITT*) y 0,259 (*PP*). Todos estos datos constituyen un estímulo más para fomentar la vacunación frente al VHB en las fases precoces de la enfermedad hepática.

En cuanto a la seguridad, *a priori*, la pauta A contaba con la desventaja de tener un mayor periodo de observación mientras que la pauta B constaba de más intervenciones. Los AA acontecidos no se relacionaron de forma causal con la vacunación, y se produjeron, pues, de forma previsible con mayor frecuencia en la pauta clásica. El propósito de nuestro estudio fue confirmar la mayor eficacia de la pauta experimental; sin embargo, al mismo tiempo, quedó demostrada la no inferioridad en términos de seguridad de la pauta experimental con respecto a la clásica, tanto en AA como en pérdidas de seguimiento por cualquier motivo. También fue previsible que la mayor parte de los AA y los más graves, tuvieran relación con la enfermedad objeto de estudio.

No obstante, nuestro ensayo clínico también presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes con estadio C de CP fue minoritario (15; 12,5%). En cambio, la fase final de la enfermedad hepática, valorada según otros scores, sí estuvo adecuadamente representada ($MELD \geq 15$: 24,2%; $MELD-Na \geq 15$: 33,3%). En casi todos los estudios similares^{149,154}, el porcentaje de participantes con estadio C ha sido testimonial, con la excepción de la serie retrospectiva de *Gutiérrez-Domingo et al*¹⁵⁸, en la que se incluyeron 72 pacientes con CP C (26% del total). En nuestro ensayo, las cifras de bilirrubina y de INR fueron homogéneamente bajas, lo que pudo explicar la escasa proporción de pacientes en clase C de CP. Dado que la tasa de descompensados fue muy alta (72,5%) y la de pacientes en estadio B-C también (55%), es de suponer que el mayor peso en la puntuación del CP de los casos en nuestra serie le correspondió a la ascitis, y no a los otros parámetros de insuficiencia hepática. La tasa de empleo de rifaximina, un marcador subrogado de la presencia de EH, fue del 15,8%, mientras que la de diuréticos fue del 66,7%. Las limitaciones de acceso al ensayo para los pacientes con EH (relacionadas sobre todo con la obtención del consentimiento informado) puede explicar la escasa relevancia que esta complicación de la cirrosis tuvo en nuestra serie sobre el total de pacientes descompensados y con cirrosis avanzada. Del mismo modo, la proporción de pacientes con CHC en nuestra serie también fue pequeña (14,2%), un porcentaje muy inferior al que supone esta indicación en la actualidad en las listas de TH^{104,105,110}. Los pacientes con CHC se distribuyeron de forma similar entre ambas ramas de tratamiento y presentaron unos parámetros de función hepática comparables a los de los pacientes sin CHC. Con las ya comentadas limitaciones propias del escaso tamaño muestral, la presencia de CHC no influyó en la respuesta a la revacunación en ninguna de las dos ramas del ensayo, siendo ésta, de nuevo, superior con la pauta experimental. Es probable que la inclusión de los pacientes con CHC en nuestro estudio se viese reducida por el hecho de que, como consecuencia de la aplicación de políticas regionales de priorización, el periodo de permanencia en lista de espera de TH para esta indicación es francamente bajo en nuestro medio, un fenómeno bien conocido por los investigadores.

Otro inconveniente del estudio fueron la tasa y velocidad de reclutamiento (42,9% de los pacientes elegibles durante un total de 62 meses, cuando el proyecto inicial era de 36 meses). A pesar de que la proporción de pacientes no inmunes es elevada (73,2%¹⁵⁷) en la población candidata a TH, son múltiples los problemas a los que los médicos se enfrentan en práctica clínica habitual a la hora de implementar la vacunación frente al VHB¹⁸³. En los Estados Unidos, la tasa de vacunación en pacientes con enfermedades crónicas del hígado es inferior al 23-32% y de tan sólo del 22% de los pacientes VHC positivos^{184,185}. A nivel de medicina primaria¹⁸⁶, los motivos que explican estas bajas tasas son la falta de conocimiento y las preocupaciones injustificadas; a nivel hospitalario¹⁸⁷, la falta de motivación; y en ambos casos, la falta de tiempo. En cualquier caso, la adherencia a las recomendaciones oficiales queda muy reducida¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. En el contexto de la evaluación previa al TH la tasa de vacunación en individuos no inmunes está en torno al 25%, una cifra subóptima, muy alejada de la deseable^{157,183,191-193}. En nuestro estudio, en la fase previa, la de práctica clínica habitual, se consideraron no respuestas a la primera tanda de tres dosis, tanto los abandonos por cualquier motivo (*exitus*, TH o falta de adherencia) como las verdaderas no respuestas serológicas. Esto puede explicar, en parte, el retraso en la consecución de la muestra inicialmente calculada. Además, el reclutamiento se vio reducido porque se precisaba que la supervivencia libre de trasplante esperada del sujeto participante fuese de, al menos, unos seis meses desde el momento de la inclusión en el ensayo; este requisito, igualmente, influyó negativamente en la participación de pacientes con enfermedad avanzada (estadio C de CP) o con CHC, como se ha comentado previamente. Las pautas incómodas y con calendarios tediosos también pudieron motivar el rechazo de los posibles participantes.

Pero la principal debilidad de nuestro estudio fue el hecho de que las pérdidas reales (20,8%) fueron mayores de las inicialmente estimadas (11%) en el cálculo del tamaño muestral. No obstante, las retiradas se distribuyeron de forma similar entre ambas ramas del ensayo y no modificaron los resultados de forma sustancial: la superioridad de la pauta experimental y los factores asociados de forma independiente con la respuesta se mantuvieron constantes, tanto en el análisis por *ITT* como *PP*. Se realizaron numerosas comparaciones *post hoc* entre distintos subgrupos, mostrando sólo diferencias pequeñas, inconstantes, aleatorias y carentes de plausibilidad biológica, atribuibles a las retiradas prematuras.

Los dos motivos principales de retirada en nuestro ensayo fueron el TH y los incumplimientos del protocolo, similares a los que se describen en estudios parecidos¹⁸³. Ocho pacientes interrumpieron el ensayo por ser trasplantados “antes de lo previsto” según los criterios de inclusión. Una explicación para este hecho podría ser la siguiente: en los años en los que se realizó el estudio (2012-2017) se produjo coyunturalmente una importante reducción del tiempo en lista de espera de los candidatos a TH, atribuible a los nuevos tratamientos con antivirales de acción directa. Los pacientes con cirrosis por

VHC sin hepatocarcinoma, con una disfunción hepática moderada, podían abandonar la lista con relativa frecuencia (24%), aumentando las posibilidades de que otros pacientes fueran trasplantados¹⁹⁴. Este fenómeno no sólo se produjo en nuestro país, sino también en otros muchos de nuestro entorno¹⁹⁵⁻¹⁹⁷.

Con respecto a las nueve violaciones del protocolo, éstas sucedieron por diversos motivos. Varios pacientes fueron diagnosticados durante el ensayo de situaciones (dos carcinomas de colon y uno de pulmón) que hicieron que el paciente perdiese su estado de potencial candidato a TH. En otro caso (síndrome nefrótico) el nuevo diagnóstico exigió una terapia inmunosupresora que hizo que se cumpliera un criterio de exclusión. Los restantes cinco casos sí se debieron a incumplimientos puros de las pautas, fechas e intervenciones específicas del ensayo.

En el contexto de los pacientes con cirrosis, la determinación del título de *antiHBs* (4-8 semanas después) de la última dosis⁵⁷, se considera obligatoria. Los títulos iguales o superiores a 10 mUI/ml se asume que son protectores¹⁹⁸. Sin embargo, es conocido que los niveles de *antiHBs* disminuyen en respondedores, con el tiempo, hasta niveles inferiores a 10 mUI/ml⁵⁸. Por este motivo, se debe determinar anualmente el título de *antiHBs*, y administrar dosis de refuerzo posteriores, en aquellos casos con riesgo continuo de exposición (hemodiálisis)⁶³ o después del TH^{106,199}, situación ésta en la que el título de *antiHBs* en el momento de la cirugía es importante en su evolución posterior¹²⁸. Aunque la vacunación frente al VHB está indicada en todos los pacientes no inmunes con enfermedad hepática crónica, especialmente en casos poco avanzados^{9,54,64}, la presencia de *antiHBs* así adquiridos (positivos aislados) no protege por completo de la HBN²⁰⁰: estos pacientes (al igual que los *antiHBc* positivos aislados) precisan profilaxis post-TH si reciben un órgano *antiHBc* positivo^{114,124,125}. La utilización de injertos *antiHBc* positivos podría tener un impacto negativo mínimo si se llevasen a cabo estrategias de asignación muy precisas¹³⁹, pero generalmente estos órganos se emplean, según la gravedad del receptor, independientemente de su situación serológica, para combatir así la escasez de donantes y asumiendo un riesgo aceptable y justificado^{138,200}.

Los títulos de *antiHBs* en nuestro estudio fueron bajos; en los pacientes respondedores, la mediana fue de 63 mUI/ml, significativamente más alta para la pauta experimental (98 mUI/ml) que para la clásica (27 mUI/ml). La mediana del título de *antiHBs* en la serie de *Gutiérrez-Domingo et al*¹⁵⁸ fue superior, de 100 mUI/ml. Es bien conocido que los pacientes cirróticos suelen generar niveles relativamente bajos de *antiHBs* postvacunal y que éstos se reducen ostensiblemente con el paso del tiempo¹²⁸. El hecho de que el riesgo de HBN sea comparable^{114,124,125} entre los pacientes *antiHBc* positivos aislados (13-19,5%) y los pacientes *antiHBs* positivos aislados (9,7-20%) pudiera parecer contradictorio y, probablemente, este hecho se deba a que los estudios no ajustaron el riesgo a los niveles de anticuerpos generados ni tampoco a su evolución

tras el TH^{114,124,125}. Es posible que la obtención de títulos constantes de *antiHBs* mayores de 100-200 mUI/ml (excepcionales en nuestro ensayo), obtenidos por medio de la vacunación previa al TH y mantenidos así por repetidos refuerzos vacunales posteriores, pueda constituir una alternativa en la profilaxis de la HBN; no obstante, esta estrategia aún no puede recomendarse dado que no ha sido estudiada de forma específica en el TH adulto de donante cadavérico^{136,137,200}.

En cualquier caso, la posible reducción de la incidencia de HBN que se podría conseguir con mejores tasas de respuesta a la vacunación pre-TH frente al VHB, no fue el objetivo de nuestro estudio, que estuvo enfocado a conocer la frecuencia de un título “protector” de anticuerpos, como marcador intermedio de un teórico menor riesgo. De hecho, como se ha comentado previamente, el riesgo inherente de HBN que se asume al usar un donante *antiHBc* positivo¹¹⁴, aunque se reduzca, no se elimina con la presencia de *antiHBs* en el receptor²⁰⁰, y en este contexto, se sigue recomendando profilaxis post-TH con antivirales^{124,125}.

Según datos recientes, en la comunidad autónoma de Andalucía*, el precio de un año de tratamiento con los nuevos antivirales frente al VHB oscilaría entre 1.327 y 2.079 euros (para el entecavir y tenofovir, respectivamente). Según la misma fuente, el precio de la vacunación frente al VHB con 40 µg costaría entre 43 y 88 euros (administrando 4 ó 6 dosis de vacuna, respectivamente). A pesar de las bajas tasas de seroconversión postvacunal y a pesar de que los títulos obtenidos son bajos, en los candidatos a TH se recomienda la vacunación por ser una estrategia barata y segura contra la infección *de novo* por el VHB tanto antes como después del TH^{201,202}. Además, puede proporcionar protección a través de la proliferación clonal de células con memoria inmunológica específica, incluso sin que se llegue a superar el umbral de *antiHBs* de 10 mUI/ml²⁰³.

Dos son los tipos de oportunidades que el futuro nos brinda. En primer lugar, fomentar las políticas encaminadas a aumentar la adherencia y cumplimiento de las pautas de vacunación frente al VHB en población con cirrosis, haciendo tomar conciencia del problema, creando hábitos responsables, ayudándonos de la tecnología sanitaria y aprendiendo a trabajar en equipo^{204,205}. Y, en segundo lugar, investigar y desarrollar mejoras en la tasa de respuesta de los pacientes no respondedores, que son los mayoritarios en la población con cirrosis²⁰⁶⁻²⁰⁸.

* Datos extraídos del Nomenclátor oficial del Servicio Andaluz de Salud, con cantidades referidas al “precio de venta del laboratorio”.

7. CONCLUSIONES

1. Nuestro ensayo clínico aleatorizado demuestra que la revacunación con tres dosis de 40 µg según calendario 0-1-2 meses (pauta experimental), en pacientes cirróticos potenciales candidatos a TH previamente no respondedores a una pauta similar, es superior a un refuerzo aislado con una dosis semejante (pauta clásica).

2. Esta superioridad se pone de manifiesto en todos los posibles escenarios de gravedad de la enfermedad, si bien sólo alcanzó significación estadística en los pacientes en estadio A de CP, probablemente por el pequeño tamaño muestral en los restantes subgrupos.

3. La pauta experimental, además de su mayor eficacia, presenta la ventaja de acortar el periodo necesario para completar su administración, lo que constituye un beneficio adicional, especialmente para los pacientes incluidos en la lista de TH.

4. La respuesta a la vacunación para ambas pautas fue claramente dependiente de la función hepática, lo que pone de manifiesto la importancia de iniciar la vacunación en estadios precoces de la enfermedad.

5. Los factores que se asocian a la respuesta a la revacunación, en este grupo de pacientes, además de la pauta experimental, son los que miden la gravedad de la enfermedad, y no los descritos clásicamente como relacionados con la inmunogenicidad vacunal.

6. Las cifras de albúmina y de creatinina y la pauta asignada son los tres factores que se asociaron a la respuesta de forma independiente, robusta y recíproca. La pauta experimental aumenta su efecto beneficioso con respecto a la pauta clásica cuando se ajusta por estas dos variables.

7. La seguridad de la pauta experimental no fue inferior a la de la pauta clásica. En ambos casos, los AA se relacionaron con la gravedad de la enfermedad hepática y con el periodo de observación y no con la pauta de vacunación empleada.

8. Con la vacunación estándar con tres dosis de 40 µg (0-1-2 meses) seguida de una revacunación con la misma pauta, en no respondedores, la tasa de respuesta obtenida podría aproximarse al 75%.

9. Las guías de práctica clínica deberían reconsiderar sus propuestas a la luz de esta nueva evidencia, recomendando en los pacientes cirróticos un esquema de vacunación como el probado en este estudio.

8. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- AA	acontecimiento adverso
- AAG	acontecimiento adverso grave
- AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
- ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
- ADN	ácido desoxirribonucleico
- ADNccc	ADN covalente circular cerrado
- AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- <i>antiHBc</i>	<i>hepatitis B core antibody</i>
- <i>antiHBe</i>	<i>hepatitis B e antibody</i>
- <i>antiHBs</i>	<i>hepatitis B surface antibody</i>
- ARN	ácido ribonucleico
- BBNS	betabloqueantes no selectivos
- CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
- CHC	carcinoma hepatocelular
- CP	<i>Child-Pugh</i>
- CRD	cuaderno de recogida de datos
- DE	desviación estándar
- DM2	diabetes mellitus tipo II
- EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
- EH	encefalopatía hepática
- EHGNA	enfermedad hepática grasa no alcohólica
- ETS	enfermedad de transmisión sexual

- FISEVI	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la investigación en Salud de Sevilla
- <i>HBeAg</i>	<i>hepatitis B e antigen</i>
- <i>HBIG</i>	<i>hepatitis B inmunoglobulin</i>
- HBN	hepatitis B <i>de novo</i>
- <i>HBsAg</i>	<i>hepatitis B surface antigen</i>
- HSH	hombres que tienen sexo con hombres
- HTP	hipertensión portal
- HUVR	Hospital Universitario Virgen del Rocío
- IC	intervalo de confianza
- Ig	inmunoglobulina
- <i>INR</i>	<i>international normalized ratio</i>
- IM	intramuscular
- IMC	índice de masa corporal
- IP	investigador principal
- <i>ITT</i>	<i>intention to treat</i>
- LAM	lamivudina
- M	media
- Me	mediana
- <i>MELD</i>	<i>model for end-stage liver disease</i>
- Na	sodio
- <i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>
- P ₂₅	percentil 25
- P ₇₅	percentil 75
- PAD	presión arterial diastólica
- PAM	presión arterial media

- PAS	presión arterial sistólica
- PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
- PP	<i>per protocol</i>
- RA	reacción adversa
- RAG	reacción adversa grave
- RAGI	reacciones adversa grave e inesperada
- TH	trasplante hepático
- TIPS	<i>transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i>
- TP	tiempo de protrombina
- UIEC	Unidad de Investigación y Ensayos Clínicos
- UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
- V1	visita 1
- V2	visita 2
- V3	visita 3
- V4	visita 4
- VHA	virus de la hepatitis A
- VHB	virus de la hepatitis B
- VHC	virus de la hepatitis C
- VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology* 2015; 479-80: 672-86.
2. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol* 2016; 64: S4-16.
3. Lucifora J, Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA--The holy grail to hepatitis B cure. *J Hepatol* 2016; 64: S41-8.
4. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 64: S84-101.
5. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
6. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; 386: 1546-55.
7. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-9.
8. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of hepatitis B virus infection and impact of vaccination on disease. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 607-28.
9. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, *et al.* Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57: 1-20.
10. Ghany MG, Perrillo R, Li R, Belle SH, Janssen HL, Terrault NA, *et al.* Characteristics of adults in the hepatitis B research network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 183-92.
11. Schwarz KB, Cloonan YK, Ling SC, Murray KF, Rodriguez-Baez N, Schwarzenberg SJ, *et al.* Children with chronic hepatitis B in the United States and Canada. *J Pediatr* 2015; 167: 1287-94.

12. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981; 1: 550-1.
13. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, *et al.* A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1-31.
14. Petersen NJ, Barrett DH, Bond WW, Berquist KR, Favero MS, Bender TR, *et al.* Hepatitis B surface antigen in saliva, impetiginous lesions, and the environment in two remote Alaskan villages. *Appl Environ Microbiol* 1976; 32: 572-4.
15. Chen CL, Yang JY, Lin SF, Sun CA, Bai CH, You SL, *et al.* Slow decline of hepatitis B burden in general population: results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *J Hepatol* 2015; 63: 354-63.
16. Harris AM, Iqbal K, Schillie S, Britton J, Kainer MA, Tressler S, *et al.* Increases in acute hepatitis B virus infections--Kentucky, Tennessee, and West Virginia, 2006-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 47-50.
17. Coppola N, Alessio L, Gualdieri L, Pisaturo M, Sagnelli C, Caprio N, *et al.* Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. *Euro Surveill* 2015; 20: 30009.
18. Hampel A, Solbach P, Cornberg M, Schmidt RE, Behrens GM, Jablonka A. Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among refugees in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016; 59: 578-83.
19. Iqbal K, Klevens RM, Kainer MA, Baumgartner J, Gerard K, Poissant T, *et al.* Epidemiology of acute hepatitis B in the United States from population-based surveillance, 2006–2011. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 584-92.
20. Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades--A global analysis. *J Hepatol* 2017; 66: 48-54.
21. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Cardenosa N, *et al.* Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine* 2007; 25: 8726-31.
22. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a

systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128.

23. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-2.

24. Gounder PP, Bulkow LR, McMahon BJ. Letter: hepatitis B surface seroclearance does reduce the risk of hepatocellular carcinoma--Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 650-1.

25. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Batrla-Utermann R, *et al.* Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2014; 63: 1648-57.

26. Nathanson MH, Terrault N. Hepatitis B surface antigen loss: not all that we hoped it would be. *Hepatology* 2016; 64: 328-9.

27. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46: 160-70.

28. Gandhi RT, Wurcel A, McGovern B, Lee H, Shopis J, Corcoran CP, *et al.* Low prevalence of ongoing hepatitis B viremia in HIV-positive individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 439-41.

29. Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, Nakamura T, Kitajima N, Yamashita Y, *et al.* Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Intern Med* 2007; 146: 649-56.

30. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988; 8: 766-70.

31. McMahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Kellerman-Douglas A, *et al.* Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1992; 103: 590-4.

32. Bertolotti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol* 2016; 64: S71-83.

33. Maini MK, Gehring AJ. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. *J Hepatol* 2016; 64: S60-70.

34. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-52.

35. Li Y, Si L, Zhai Y, Hu Y, Hu Z, Bei JX, *et al.* Genome-wide association study identifies 8p21.3 associated with persistent hepatitis B virus infection among Chinese. *Nat Commun* 2016; 7: 11664.
36. Beasley RP, Huang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J Infect Dis* 1983; 147: 185-90.
37. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, *et al.* Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982; 146: 198-204.
38. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Vincelot P, Sarr M, Diouf C, *et al.* Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). *J Med Virol* 1987; 22: 1-5.
39. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, *et al.* Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599-603.
40. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Roumeliotou-Karayannis A, Ticehurst JR, Feinstone SM, Purcell RH. Detection of hepatitis B virus DNA in asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers: relation to sexual transmission. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 587-91.
41. Bodsworth N, Cooper D, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991; 163: 1138-40.
42. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1942-56.
43. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-55.
44. Mitchell T, Armstrong GL, Hu DJ, Wasley A, Painter JA. The increasing burden of imported chronic hepatitis B--United States, 1974-2008. *PLoS ONE* 2011; 6: e27717.
45. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, *et al.* The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013. *Lancet* 2016; 388: 1081-8.
46. Paul S, Dickstein A, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, *et al.* Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: a meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 379-88.

47. Centers for Disease Control and Prevention. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 1709-11.

48. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-98.

49. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, *et al*. Update on prevention, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: AASLD hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-99.

50. Onozawa M, Hashino S, Darmanin S, Okada K, Morita R, Takahata M, *et al*. HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 1226-30.

51. Takahata M, Hashino S, Onozawa M, Shigematsu A, Sugita J, Fujimoto K, *et al*. Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation: long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection. *Transplant Infect Dis* 2014; 16: 797-801.

52. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, McGovern B, Shopis J, Geary M, *et al*. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis* 2005; 191: 1435-41.

53. Piroth L, Launay O, Michel ML, Bourredjem A, Mialhes P, Ajana F, *et al*. Vaccination against Hepatitis B virus (HBV) in HIV-1-infected patients with isolated anti-HBV core anti-body: the ANRS HB EP03 CISOVAC Prospective Study. *J Infect Dis* 2016; 213: 1735-42.

54. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1991; 40: 1-25.

55. Chen DS. Hepatitis B vaccination: the key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 805-16.

56. Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, Romero J, Ward J, Nelson N. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a Hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 455-8.

57. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, *et al.* Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis* 2016; 214: 16-22.

58. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, *et al.* Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209-14.

59. FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? Milan, Italy, 17-18 November 2011. *Vaccine* 2013; 31: 584-90.

60. Aggeletopoulou I, Davoulou P, Konstantakis C, Thomopoulos K, Triantos C. Response to hepatitis B vaccination in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Virol* 2017; 27: 1-8.

61. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, *et al.* 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 309-18.

62. Rey D, Piroth L, Wendling MJ, Miaillhes P, Michel ML, Dufour C, *et al.* Safety and immunogenicity of double-dose versus standard-dose hepatitis B revaccination in non-responding adults with HIV-1 (ANRS HB04 B-BOOST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1283-91.

63. Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 68-75.

64. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older--United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 136-8.

65. Centers for Disease Control and Prevention. Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students. *MMWR Recomm Rep* 2012; 61:1-12.

66. Lopez P, Rubiano L, del Pilar Rubio M, David MP, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of DTPw-HB/Hib vaccine administered to Colombian infants after a birth dose of hepatitis B vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2002; 1: 277-83.

67. Murdoch DL, Goa K, Figgitt DP. Combined hepatitis A and B vaccines: a review of their immunogenicity and tolerability. *Drugs* 2003; 63: 2625-49.

68. Center for Disease Control and Prevention. Notice to readers: FDA approval of an alternate dosing schedule for a combined hepatitis A and B vaccine (Twinrix). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1057.

69. Leise MD, Talwalkar JA. Immunizations in chronic liver disease: what should be done and what is the evidence. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 300.

70. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, *et al.* Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012). *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 512-28.

71. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1445-9.

72. Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 308.

73. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Olson JC, Subramanian RM, *et al.* Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: The North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology* 2012; 56: 2328-35.

74. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008; 48: 214-20.

75. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675-82.

76. Garrison R, Cryer H, Howard D, Polk HC Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199: 648-55.

77. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operation in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997; 122: 730-6.

78. Telem DA, Schiano T, Goldstone R, Han DK, Buch KE, *et al.* Factors that predict outcome of abdominal operations in patients with advanced cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 451-7.

79. Kamath P, Kim W, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797-805.

80. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-71.

81. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, *et al.* Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-6.

82. Teh S, Christein J, Donohue J, Que F, Kendrick M, Farnell M, *et al.* Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model for End-stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1207-15.

83. Suman A, Barnes DS, Zein NN, Levinthal GN, Connor JT, Carey WD. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD score. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 719-23.

84. Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-stage Liver Disease (MELD) predicts non-transplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2005; 242: 244-51.

85. Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, Albernaz VS, Young CR, Speeg KV, *et al.* Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology* 2004; 231: 231-6.

86. Rothschild MA, Oratz M, Zimmon D, Schreiber SS, Weiner I, Van Caneghem A. Albumin synthesis in cirrhotic subjects studied with carbonate ¹⁴C. *J Clin Invest* 1969; 48: 344-50.

87. Rothschild M, Oratz M, Schreiber S. Serum albumin. *Hepatology* 1988; 8: 385-401.

88. Bellest L, Eschwege V, Poupon R, Chazouillères O, Robert A. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007; 46: 528-34.

89. Tripodi A, Chantarangkul V, Prirignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, *et al.* The international normalized ratio calibrated for cirrhosis normalizes prothrombin time results for Model for End-stage Liver Disease calculation. *Hepatology* 2007; 46: 520-7.

90. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.

91. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, *et al.* Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 890-5.

92. American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice

guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61: 642-59.

93. Dbouk N, McGuire B. Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9: 464-74.

94. Iwakiri Y, Groszmann R. The hyperdynamic circulation of chronic liver disease: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43: 121-31.

95. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-8.

96. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, *et al.* Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; 56: 810-8.

97. Piano S, Brocca A, Angeli P. Renal function in cirrhosis: a critical review of available tools. *Semin Liver Dis* 2018; 38: 230-41.

98. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, Stark PC, Levey AS, Klintmalm GB. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl* 2004; 10: 301-9.

99. Cheng XS, Tan JC, Kim WR. Management of renal failure in end-stage liver disease: a critical appraisal. *Liver Transpl* 2016; 22: 1710-9.

100. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, *et al.* Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246-56.

101. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, *et al.* Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology* 2007; 46: 831-40.

102. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-33.

103. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghoner A, Vidacek D, Siewert E, *et al.* Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol* 2005; 42: 195-201.

104. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, *et al.* Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19: 3-26.

105. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64: 433-85.
106. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Am J Transplant* 2009; 9: S258-62.
107. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 307-13.
108. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; 54: 1297-306.
109. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouillères O, Duclos-Vallée JC, Duvoux C, *et al.* Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl* 2011; 17: 1137-51.
110. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236.
111. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, *et al.* Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359: 1018-26.
112. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, *et al.* Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130: 1652-60.
113. Lee WG, Wells CI, McCall JL, Murphy R, Plank LD. Prevalence of diabetes in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 22: e3157.
114. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 52: 272-9.
115. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, *et al.* Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant* 2015; 15: 1162-72.
116. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, *et al.* Chronic renal failure after transplantation of a non-renal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931-40.

117. Perrillo R. Hepatitis B virus prevention strategies for antibody to hepatitis B core antigen-positive liver donation: a survey of North American, European and Asian-Pacific transplant programs. *Liver Transpl* 2009; 15: 223-32.

118. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, *et al.* The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg (-), HBcAb (+), HBIgM (-) organ donors. *Transplantation* 1995; 59: 230-4.

119. Mahboobi N, Tabatabaei SV, Blum HE, Alavian SM. Renal grafts from anti-hepatitis B core-positive donors: a quantitative review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: 445-51.

120. Satterthwaite R, Ozgu I, Shidban H, Aswad S, Sunga V, Zapanta R Jr, *et al.* Risks of transplanting kidneys from hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive donors. *Transplantation* 1997; 64: 432-5.

121. Ouseph R, Eng M, Ravindra K, Brock GN, Buell JF, Marvin MR. Review of the use of hepatitis B core antibody-positive kidney donors. *Transplant Rev (Orlando)* 2010; 24: 167-71.

122. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdoba J, Rayón JM, Pastor J, *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: 51-8.

123. Yen RD, Bonatti H, Mendez J, Aranda-Michel J, Satyanarayana R, Dickson RC. Case report of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection post liver transplantation from a hepatitis B core antibody donor. *Am J Transplant* 2006; 6: 1077-83.

124. Avelino-Silva VI, D'Albuquerque LAC, Bonazzi PR, Song ATW, Miraglia JL, De Brito-Neves A, *et al.* Liver transplant from anti-HBc-positive, HBsAg-negative donor into HBsAg-negative recipient donor into HBsAg-negative recipient: is it safe? A systematic review of the literature. *Clin Transplant* 2010; 24: 735-46.

125. Skagen CL, Jou JH, Asid A. Risk of de novo hepatitis in liver recipients from hepatitis B core antibody-positive grafts--A systematic analysis. *Clin Transplant* 2011; 25: 243-9.

126. Pan JJ, Thosani N, Machicao VI, Fallon MB. Current use of hepatitis B immune globulin for prevention of the novo hepatitis B in recipients receiving anti-HBc-positive livers. *Hepato Int* 2011; 5: 635-43.

127. Bárcena R. Transmisión de la infección B por injertos anti-HBc positivos. *Gastroenterol Hepatol* 2014, 37: 43-50.

128. Sintusek P, Posuwan N, Wanawongsawad P, Jitraruch S, Poovorawan Y, Chongsrisawat V. High prevalence of hepatitis B-antibody loss and a case report of de novo hepatitis B virus infection in a child after living-donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 752-62.
129. Buganza-Torio E, Doucette KE. Management of viral hepatitis in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2018; 32: 635-50.
130. Chotiyaputta W, Pelletier S, Fontana RJ, Lok ASF. Long-term efficacy of nucleoside monotherapy in preventing HBV infection in HBsAg-negative recipients of anti-HBc positive donor livers. *Hepatol Int* 2010; 4: 707-15.
131. Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM, Stiles JB, Rosenthal-Cogan L, Brubaker WD, *et al.* Prevention of de novo hepatitis B in recipients of core antibody-positive livers with lamivudine and other nucleos(t)ides: a 12-year experience. *Transplantation* 2013; 95: 960-5.
132. Yoshizawa A, Yamashiki N, Ueda Y, Kaido T, Okajima H, Marusawa H, *et al.* Long term efficacy of hepatitis B vaccination as post-transplant prophylaxis in HBsAg positive recipients and HBsAg negative recipients of antiHBc positive grafts. *Hepatol Res* 2016; 46: 541-51.
133. Ishigami M, Honda T, Ishizu Y, Onishi Y, Kamei H, Hayashi K, *et al.* Frequent incidence of escape mutants after successful hepatitis B vaccine response and stopping of nucleo(t)ide analogues in liver transplant recipients. *Liver Tranpl* 2014; 20: 1211-20.
134. Soejima Y, Ikegami T, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, *et al.* Hepatitis B vaccination after living donor liver transplantation. *Liver Int* 2007; 27: 977-82.
135. Ohno Y, Mita A, Ikegami T, Masuda Y, Urata K, Nakazawa Y, *et al.* Successful active immunization using a hepatitis B virus vaccination protocol for a recipient with hepatitis B core antibody-positive liver graft. *Transplant Proc* 2014; 46: 721-5.
136. Wang SH, Loh PY, Lin TL, Lin LM, Li WF, Lin YH, *et al.* Active immunization for prevention of de novo hepatitis B virus infection after adult living donor liver transplantation with a hepatitis B core antigen-positive graft. *Liver Transpl* 2017; 23: 1266-72.
137. Su WJ, Ho MC, Ni YH, Chen HL, Hu RH, Wu YM, *et al.* High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent de novo hepatitis B infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 203-8.

138. Angelico M, Nardi A, Marianelli T, Caccamo L, Romagnoli R, Tisone G, *et al.* Hepatitis B-core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: evidence from the Liver Match cohort study. *J Hepatol* 2013; 58: 715-23.
139. Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, Demetris AJ, *et al.* Impact of anti-hepatitis B c-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002; 73: 1598-602.
140. Samuel D, Fornis X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, *et al.* Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis. *J Hepatol* 2006; 45: 127-43.
141. Hui CK, Cheung WWW, Chan SC, Lo CM, Lau GKK. Hepatitis B vaccination and preventive treatment of hepatitis B virus in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2006; 11: 594-8.
142. Reiss G, Keefe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 715-27.
143. Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA. Hepatitis B vaccination: response of alcoholics with and without liver injury. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 263-9.
144. Chalasani N, Smallwood G, Halcomb J, Fried MW, Boyer TD. Is vaccination against hepatitis B infection indicated in patients waiting for or after orthotopic liver transplantation? *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 128-32.
145. Carey W, Pimentel R, Westveer MK, Vogt D, Broughan T. Failure of hepatitis B immunization in liver transplant recipients: results of a prospective trial. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1590-2.
146. Berner J, Kadian M, Post J, Miller C, Schwartz M, Conn M, *et al.* Prophylactic recombinant hepatitis B vaccine in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1751-2.
147. Van Thiel DH, El-Ashmawy L, Love K, Gavalier JS, Starzl TE. Response to hepatitis B vaccination by liver transplant candidates. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1245-9.
148. Loinaz C, De Juanes JR, Moreno-González E, López A, Lumbreras C, Gómez R *et al.* Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients. *Hepato-gastroenterology* 1997; 44: 235-8.
149. Clemente-Ricote G, Pérez-Roldán F, Bañares-Cañizares R, Vicario JL, Santos-Castro L, Pérez-Marín C *et al.* Respuesta a la vacuna de la hepatitis B previa al trasplante hepático ortotópico. *Rev Esp Enferm Dig* 1995; 87: 516-20.

150. Kallinowski B, Benz C, Bucholz L, Stremmel W. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. *Transplant Proc* 1998; 30: 797-9.
151. Engler SH, Sauer PW, Golling M, Klar EA, Benz C, Stremmel W, *et al.* Immunogenicity of two accelerated hepatitis B vaccination protocols in liver transplant candidates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 363-7.
152. Arslan M, Wiesner RH, Sievers C, Egan K, Zein NN. Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2001; 7: 314-20.
153. De Artaza T, Sánchez-Ruano JJ, García-Vela A, Gómez-Rodríguez R, Romero M, De La Cruz G, *et al.* Efficacy and safety of vaccination against hepatitis A and B in patients with chronic liver disease. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 483-8.
154. Domínguez M, Bárcena R, García M, López-Sanroman A, Nuño J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl* 2000; 6: 440-2.
155. Aoufi S, Pascasio JM, Sousa JM, Sayago M, Ferrer MT, Gómez-Delgado E, *et al.* Prevalence of hepatitis A and B markers and vaccine indication in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation in Spain. *Transplant Proc* 2008; 40: 2946-8.
156. Pascasio JM, Aoufi S, Gash A, Sousa JM, Perea M, Sayago M, *et al.* Response to a vaccination schedule with 4 doses of 40 µg against hepatitis virus in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40: 2943-5.
157. Gutiérrez-Domingo I, Pascasio-Acevedo JM, Alcalde-Vargas A, Ramos-Cuadra A, Ferrer-Ríos MT, Sousa Martín JM, *et al.* Prevalence of hepatitis B and A virus markers and vaccination indication in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation in Spain. *Transplant Proc* 2012; 44: 1502-4.
158. Gutiérrez-Domingo I, Pascasio-Acevedo JM, Alcalde-Vargas A, Ramos-Cuadra A, Ferrer-Ríos MT, Sousa Martín JM, *et al.* Response to vaccination against hepatitis B virus with a schedule of four 40-µg doses in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation: factors associated with a response. *Transplant Proc* 2012; 44: 1499-501.
159. European Association for Study of the Liver; Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-64.
160. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-52.

161. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154-81.

162. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69: 461-511.

163. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-402.

164. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145-72.

165. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004.

166. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-67.

167. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010; 53: 3-22.

168. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64: 179-202.

169. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-60.

170. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--A new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.

171. Liaw YF, Yeh CT, Tsai SL. Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2978-80.

172. Benvegnù L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, *et al.* Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994; 74: 2442-48.

173. Crespo J, Fábrega E, Casafont F, Rivero M, Heras G, de la Peña J, *et al.* Severe clinical course of de novo hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 175-83.

174. Foster WQ, Murphy A, Vega DJ, Smith AL, Hott BJ, Book WM. Hepatitis B vaccination in heart transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 106-9.

175. Van Thiel DH. Vaccination of patients with liver disease: Who, when, and how. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 185-7.

176. Keeffe EB, Krause DS. Hepatitis B vaccination of patients with chronic liver disease. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 437-9.

177. Horlander JC, Boyle N, Manam R, Schenk M, Herring S, Kwo PY, *et al.* Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Am J Med Sci* 1999; 318: 304-7.

178. Roni DA, Pathapati RM, Kumar AS, Nihal L, Sridhar K, Tumkur Rajashekar S. Safety and efficacy of hepatitis B vaccination in cirrhosis of liver. *Adv Virol* 2013; 2013: 196704.

179. Bonazzi PR, Bacchella T, Freitas AC, Osaki KT, Lopes MH, Freire MP, *et al.* Double-dose hepatitis B vaccination in cirrhotic patients on a liver transplant waiting list. *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 306-9.

180. Villeneuve E, Vincelette J, Villeneuve JP. Ineffectiveness of hepatitis B vaccination in cirrhotic patients waiting for liver transplantation. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 59-62.

181. Schillie SF, Spradling PR, Murphy TV. Immune response of hepatitis B vaccine among persons with diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2012; 35: 2690-7.

182. Zimmermann P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev* 2019; 32: e00084-18.

183. Herta T, Petroff D, Engelmann C, Herber A, Aehling N, Scheuermann U, *et al.* Hepatitis B vaccination in patients with liver cirrhosis evaluated for liver transplantation- -A simple intervention ensures high adherence. *Ann Transplant* 2019; 24: 527-31.

184. Younossi ZM, Stepanova M. Changes in hepatitis A and B vaccination rates in adult patients with chronic liver diseases and diabetes in the U.S. population. *Hepatology* 2011; 54: 1167-78.

185. Kramer JR, Hachem CY, Kanwal F, Mei M, El-Serag HB. Meeting vaccination quality measures for hepatitis A and B virus in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2011; 53: 42-52.

186. Tenner CT, Herzog K, Chaudhari S, Bini EJ, Weinshel EH. Knowledge, attitudes and barriers regarding vaccination against hepatitis A and B in patients with

chronic hepatitis C virus infection: A survey of family medicine and internal medicine physicians in the United States. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 1009-13.

187. Thudi K, Yadav D, Sweeney K, Behari J. Physicians infrequently adhere to hepatitis vaccination guidelines for chronic liver disease. *PLoS One* 2013; 8: e71124.

188. Jacobs RJ, Meyerhoff AS, Saab S. Immunization needs of chronic liver disease patients seen in primary care versus specialist settings. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1525-31.

189. Trantham L, Kurosky SK, Zhang D, Johnson KD. Adherence with and completion of recommended hepatitis vaccination schedules among adults in the United States. *Vaccine* 2018; 36: 5333-9.

190. Mukhtar NA, Kathalia P, Hilton JF, Lau G, Yu A, Grumbach K, et al. Provider, patient, and practice factors shape hepatitis B prevention and management by primary care providers. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 626-31.

191. Ramirez JC, Ackerman K, Strain SC, Ahmed ST, de Los Santos MJ, Sears D. Hepatitis A and B screening and vaccination rates among patients with chronic liver disease. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 64-9.

192. Wörns MA, Teufel A, Kanzler S, Shrestha A, Victor A, Otto G, et al. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 138-46.

193. Waghray A, Waghray N, Khallafi H, Menon KV. Vaccinating adult patients with cirrhosis: Trends over a decade in the United States. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 5795712.

194. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2017; 67: 1168-76.

195. Herzer K, Gerken G, Kroy D, Tacke F, Plewe J, Eurich D, et al. Impact of direct-acting antiviral therapy on the need for liver transplantation related to hepatitis C in Germany. *J Hepatol* 2018; 69: 982-4.

196. Perricone G, Duvoux C, Berenguer M, Cortesi PA, Vinaixa C, Facchetti R, et al. Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: Outcome 2 years after delisting. *Liver Int* 2018; 38: 2170-7.

197. Ferrarese A, Germani G, Gambato M, Russo FP, Senzolo M, Zanetto A, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis decreased as indication to liver transplantation since the introduction of direct-acting antivirals: A single-center study. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 4403-11.

198. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: Implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14: 1019-27.

199. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561-5.

200. Fernández I, Pascasio JM, Colmenero J. Profilaxis y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B en el trasplante hepático. VII Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43: 169-77.

201. Rambusch EG, Nashan B, Tillmann HL, Böker KH, Schlitt HJ, Maschek H, *et al.* De novo hepatitis B infection after liver transplantation -- Evidence for the need of active hepatitis B vaccination of liver transplantation candidates. *Z Gastroenterol* 1998; 36: 1027-35.

202. Lin CC, Yong CC, Chen CL. Active vaccination to prevent de novo hepatitis B virus infection in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11112-7.

203. Wilson JN, Nokes DJ. Do we need 3 doses of hepatitis B vaccine? *Vaccine* 1999; 17: 2667-73.

204. Said A, Jou JH. Hepatitis B vaccination and screening awareness in primary care practitioners. *Hepat Res Treat* 2014; 2014: 373212.

205. Stockwell MS, Fiks AG. Utilizing health information technology to improve vaccine communication and coverage. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 1802-11.

206. Walayat S, Ahmed Z, Martin D, Puli S, Cashman M, Dhillon S. Recent advances in vaccination of non-responders to standard dose hepatitis B virus vaccine. *World J Hepatol* 2015; 7: 2503-9.

207. Lankarani KB, Talebzadeh M, Eshraghian A, Malek-Hosseini SA. Granulocyte colony stimulating factor adjuvant role on the immunological response to hepatitis B vaccine in patients with cirrhosis: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Hepat Mon* 2014; 14: e15447.

208. Li KK, Neuberger J. The management of patients awaiting liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 648-59.

10. ANEXOS

Anexo I. Ficha técnica de *HBVAXPRO*® 40 µg.

Anexo II. Cuaderno de recogida de datos.

Anexo III. Formulario de comunicación de acontecimientos adversos graves.

Anexo IV. Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica.

Anexo V. Autorización del ensayo por parte de la AEMPS.

Anexo VI. Hoja de información al paciente y consentimiento informado.

Anexo I. Ficha técnica de *HBVAXPRO*[®] 40 µg.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HBVAXPRO 40 microgramos, suspensión inyectable. Vacuna anti hepatitis B (rADN)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (1 ml) contiene:

Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, recombinante (HBsAg)*40 mcg adsorbido en sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo (0,50 mg Al⁺).

* producido en levadura *Saccharomyces cerevisiae* (cepa 2150-2-3) mediante tecnología recombinante de ADN.

Esta vacuna puede contener trazas de formaldehído y tiocianato de potasio que se utilizan durante el proceso de fabricación. Ver secciones 4.3, 4.4 y 4.8.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Suspensión blanquecina ligeramente opaca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

HBVAXPRO está indicada para la inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis B causada por todos los subtipos conocidos, en pacientes adultos en pre-diálisis y diálisis.

Se puede esperar que mediante la inmunización con HBVAXPRO también se prevenga la hepatitis D, dado que la hepatitis D (causada por el agente delta) no se presenta en ausencia de infección de hepatitis B.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Pacientes adultos en prediálisis y diálisis: 1 dosis (1 ml) en cada inyección.

Vacunación primaria

Un ciclo de vacunación deberá incluir al menos tres inyecciones.

Pauta de 0, 1, 6 meses: dos inyecciones con un intervalo de un mes; la tercera inyección 6 meses después de la primera administración.

Dosis de recuerdo:

Se debe considerar la administración de una dosis de recuerdo en estas personas vacunadas si el nivel de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg) después de las primeras dosis es inferior a 10 UI/l.

Dado el largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que en el momento de la inmunización exista una infección de hepatitis B no manifiesta. En estos casos, la vacuna puede no prevenir la infección de hepatitis B.

La vacuna no previene las infecciones causadas por otros agentes como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E, ni por otros patógenos que infectan al hígado.

Se debe prestar atención en la prescripción a mujeres embarazadas o mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Esta vacuna se puede administrar:

- con inmunoglobulina anti-hepatitis B, en lugares diferentes de inyección para completar un ciclo de inmunización primaria o como dosis de recuerdo en personas que hayan recibido previamente otra vacuna anti hepatitis B.
- concomitante con otras vacunas, utilizando lugares de inyección y jeringas diferentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No hay estudios de fertilidad con HBVAXPRO.

Embarazo:

No existen datos clínicos disponibles sobre el uso de HBVAXPRO en mujeres embarazadas.

La vacuna se debe utilizar durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

No existen datos clínicos sobre la utilización del HBVAXPRO en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, la influencia de HBVAXPRO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos más comunes observados son reacciones en el lugar de inyección: molestias transitorias, eritema, induración.

b. Resumen tabulado de las reacciones adversas

Tras un amplio uso de la vacuna se han informado los siguientes efectos indeseables.

	Frecuencia
Como con otras vacunas anti-hepatitis B, en muchos casos, no se ha establecido la relación causal con la vacuna. Reacciones adversas	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	
Reacciones locales (en el lugar de inyección): Molestias transitorias, Eritema, Induración	Frecuentes (>1/100, <1/10)
Fatiga, Fiebre, Malestar, Síntomas de tipo gripal	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	

Trombocitopenia, Linfadenopatía	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Enfermedad del suero, Anafilaxia, Poliarteritis nodosa	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Parestesia, Parálisis (incluyendo Parálisis de Bell, parálisis facial), Neuropatías periféricas (poliradiculoneuritis, síndrome de Guillain-Barré), Neuritis (incluyendo neuritis óptica) Mielitis (incluyendo la mielitis transversa), Encefalitis, Enfermedad de desmielinización del sistema nervioso central, Exacerbación de esclerosis múltiple, Esclerosis múltiple, Ataques, Cefalea, Mareo, Síncope.	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos oculares</i>	
Uveítis	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos vasculares</i>	
Hipotensión, Vasculitis	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Síntomas de tipo broncoespasmo	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Vómitos, Náuseas, Diarrea, Dolor abdominal	Muy raras (< 1/10.000)

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Erupción, Alopecia, Pruritos, Urticaria, Eritema multiforme, Angioedema, Eczema	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y alteraciones óseas</i>	
Artralgia, Artritis, Mialgia, Dolor en la extremidad	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Elevación de las enzimas hepáticas	Muy raras (< 1/10.000)

4.9 Sobredosis

Existen informes sobre la administración de dosis de HBVAXPRO superiores a las recomendadas. En general, el perfil de reacciones adversas notificadas con sobredosis es comparable al observado con la dosis recomendada de HBVAXPRO.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anti-infecciosos, código ATC: J07BC01

La vacuna induce anticuerpos humorales específicos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg). El desarrollo de un título de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg) igual o superior a 10 UI/l medidos 1 a 2 meses después de la última inyección, se correlaciona con protección frente a la infección por el virus de la hepatitis B.

En los ensayos clínicos, el 96 % de 1497 niños pequeños, niños, adolescentes y adultos sanos a los que se administró un ciclo de 3 dosis de una formulación previa de vacuna anti-hepatitis B recombinante de Merck, desarrollaron un nivel protector de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (> 10 UI/l).

Aunque se desconoce la duración del efecto protector de una formulación previa de vacuna anti-hepatitis B recombinante de Merck en las personas sanas vacunadas, el seguimiento durante 5 a 9 años de aproximadamente 3.000 personas de alto riesgo a las que se había administrado una vacuna similar derivada de plasma, no mostró ningún caso de hepatitis B clínicamente manifiesto.

Además, se ha demostrado la persistencia de memoria inmunológica para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) inducida por la vacuna, mediante la respuesta anamnésica de anticuerpos a una dosis de recuerdo, de una formulación previa de vacuna anti-hepatitis B recombinante de Merck.

De acuerdo con las prácticas médicas estándar para la administración de vacuna de hepatitis B, el análisis de anticuerpos con regularidad debe realizarse en los pacientes con hemodiálisis. Se debe administrar una dosis de refuerzo cuando los niveles de anticuerpos disminuyen por debajo de 10 UI/l. Se debe considerar el uso de vacunas alternativas anti-hepatitis B en sujetos en los que el título de anticuerpos es insuficiente después de una dosis de refuerzo.

Disminución del riesgo de Carcinoma Hepatocelular

El carcinoma hepatocelular es una complicación grave de la infección por el virus de la hepatitis B. Los estudios han demostrado la vinculación entre la infección de hepatitis B crónica y el carcinoma hepatocelular y el 80 % de los carcinomas hepatocelulares están causados por una infección por el virus de la hepatitis B. La vacuna anti-hepatitis B ha sido reconocida como la primera vacuna antineoplásica al prevenir el cáncer hepático primario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de reproducción animal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio, borato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 ml de suspensión en vial (vidrio) con tapón (goma gris de butilo) y sellado de aluminio con tapón de plástico. Envase de 1

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe realizar una inspección visual de la vacuna para detectar la posible aparición de un precipitado o decoloración del contenido antes de la administración. Si estas anomalías aparecen, la vacuna no se debe administrar.

Antes de usar se debe agitar el vial.

Una vez que se haya perforado el vial, la vacuna extraída se administrará inmediatamente y el vial se desechará.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SANOFI PASTEUR MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/183/015

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/04/2001

Fecha de la última renovación de la autorización: 27/04/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Anexo II. Cuaderno de recogida de datos.

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y ABIERTO PARA EVALUAR
LA EFICACIA DE DOS PAUTAS DE VACUNACIÓN FRENTE AL
VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CIRRÓTICOS
CANDIDATOS POTENCIALES A TRASPLANTE HEPÁTICO.**

PROMOTOR: Fundación Investigación Sevilla (FISEVI)

CÓDIGO ESTUDIO: HEPATOTRAS

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Manuel Pascasio Acevedo

Versión 1.1 de 10 de enero de 2013

RAMA A

PROCEDIMIENTOS	V0 Selección (Mes 2+35±5 días)	V1 (Mes 6)	V2 Seguimiento (Mes 6+35±5 días)
Criterios inclusión/exclusión	x		
Consentimiento informado	x		
Historia clínica	x		
Exploración física	x	x	x
Aleatorización	x		
Hematología/Bioquímica/Coagulación	x		x
Serología			x
Test de embarazo	x		
Severidad de la cirrosis	x		x
Vacunación		x	
Medicación concomitante	x	x	x
Acontecimientos adversos	x	x	x

RAMA B

PROCEDIMIENTOS	V0 Selección (Mes 2+35±5 días)	V1 (Mes 4)	V2 (Mes 5)	V3 Seguimiento (Mes 5+35±5 días)
Criterios de inclusión/exclusión	x			
Consentimiento informado	x			
Historia clínica	x			
Exploración física	x	x	x	x
Aleatorización	x			
Hematología/Bioquímica/Coagulación	x			x
Serología				x
Test de embarazo	x			
Severidad de la cirrosis	x			x
Vacunación	x	x	x	
Medicación Concomitante	x	x	x	x
Acontecimientos adversos	x	x	x	x

VISITA DE SELECCIÓN (V0)
(MES 2+35±5 DÍAS)

FECHA DE LA VISITA |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|__|

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

	SI	NO	N/A
1. Pacientes cirróticos, candidatos con un tiempo estimado de espera para la realización del trasplante hepático mayor de 6 meses, desde la administración de la primera dosis de vacuna frente al VHB.			
2. Pacientes en tratamiento con la vacuna HBVAXPROR 40 mcg, que hayan recibido las tres primeras dosis en los meses 0, 1 y 2.			
3. Edad \geq 18 años.			
4. Test de gestación negativo			
5. El paciente debe otorgar su consentimiento por escrito.			

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

	SI	NO	N/A
1. Ausencia de consentimiento para participar en el estudio.			
2. Contraindicación absoluta para dicha vacunación (antecedente de alergia a algún componente de la vacuna).			
3. Presencia de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana.			
4. Pacientes con seroconversión (anti-HBs \geq 10 UI/ml) tras las tres primeras dosis de vacuna (estos pacientes continuarán la pauta estándar y recibirán la 4ª dosis a los 6 meses).			
5. Insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.			

CONSENTIMIENTO INFORMADO
SI NO

Fecha de firma del consentimiento informado |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|__|

DATOS DEMOGRAFICOS

Fecha de nacimiento |__|__| - |__|__| - |__|__|__|__|

Sexo: Hombre Mujer

Altura |__|__|__| cm

Peso |__|__|__|, |__| Kg

IMC |__|__|, |__| Kg/cm²

Fumador No
 Si

Bebedor No
 Si

<input type="checkbox"/> Hombres	<input type="checkbox"/> ≥ 60 g/día
	<input type="checkbox"/> < 60 g/día
<input type="checkbox"/> Mujeres	<input type="checkbox"/> ≥ 40 g/día
	<input type="checkbox"/> < 40 g/día

HISTORIAL HEPÁTICO

AntiHBc positivo SI NO

SEVERIDAD DE LA CIRROSIS:

Child- Pugh |_|_|

Índice de Meld |_|_|

Enfermedad Previa o de Base:

Diagnóstico principal	SI	NO	N/A
CIRROSIS SIN HEPATOCARCINOMA			
CIRROSIS CON HEPATOCARCINOMA			
Factores etiológicos	SI	NO	N/A
ALCOHOL			
VHC			
VHB			
HEPATITIS AUTOINMUNE			
ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA			
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA			
CIRROSIS BILIAR SECUNDARIA			
	COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA		
	ATRESIA DE VÍAS BILIARES		
HEMOCROMATOSIS			
ENFERMEDAD DE WILSON			
CIRROSIS CRIPTOGENÉTICA			
OTRAS (especificar)	-----		

CÓDIGO DE PACIENTE: |__|__|__|

RESULTADOS DE LABORATORIO

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |__|__|-|__|__|-|__|__|__|

HEMATOLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Hemoglobina		g/l
Recuento de plaquetas		x10e9/L
Leucocitos		x10e9/L
Neutrófilos		x10e9/L
Linfocitos		x10e9/L
VSG		H 1 – 15 mm/h M 1 -20 mm/h

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |__|__|__|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |__|__|-|__|__|-|__|__|__|

BIOQUÍMICA SÉRICA	RESULTADO	UNIDADES
Bilirrubina total		mg/dl
Bilirrubina directa		mg/dl
Bilirrubina indirecta		mg/dl
Creatinina		mg/dl
Urea		mg/dl
AST		UI/l
ALT		UI/l
GGT		UI/l
Fosfatasa alcalina		UI/l
Ácido úrico		mg/dl
Proteínas totales		g/dl
Sodio		mEq/l
Potasio		mEq/l
Glucosa		mg/dl
Calcio		mg/dl
Fosforo		mg/dl
Albúmina		g/l
Gammaglobulina		%
IgA		mg/dl
IgG		mg/dl
IgM		mg/dl

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

COAGULACIÓN	RESULTADO	UNIDADES
TP		(%)
INR		

NO REALIZADA

TEST DE EMBARAZO

No aplicable. Comentario: _____

Realizada FECHA DE REALIZACIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

Resultado: Negativo Positivo, EXCLUIR A LA PACIENTE

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|__|

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|__|

PA (sist/diast) // mmHg

FC min⁻¹

INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

El voluntario es **APTO** para el estudio (cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión)

El voluntario **NO ES APTO PARA EL ESTUDIO** (incumple uno/algunos de los criterios de inclusión/exclusión).

FECHA DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

ALEATORIZACIÓN

BRAZO A (práctica habitual) **(recibirán una 4ª dosis de vacuna a los 6 meses).**

BRAZO B (experimental) **(recibirán un nuevo ciclo de vacunación de tres dosis a los 0, 1 y 2 meses). La primera dosis coincidirá con la actual visita de selección (V0).**

¿Se ha administrado correctamente la medicación del estudio?

SI, FECHA DE ADMINISTRACIÓN: |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

NO, CAUSA: _____

VISITA 1 (V1) BRAZO: A (Práctica habitual)
(MES 6)

FECHA DE LA VISITA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

PESO |_|_|_|, |_| Kg

FC |_|_|_| min⁻¹

ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

¿Se ha administrado correctamente la medicación del estudio?

SI, FECHA DE ADMINISTRACIÓN: |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

NO, CAUSA: _____

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿HA HABIDO ALGÚN ACONTECIMIENTO ADVERSO DESDE LA VISITA ANTERIOR?

SI NO

En caso afirmativo especificar en la página de ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

ESTADO DEL ESTUDIO

¿EL PACIENTE HA SIDO RETIRADO O HA ABANDONADO EL ESTUDIO?

NO

SI (Rellenar Hoja de Finalización). FECHA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

VISITA 2 (V2 Seguimiento)
(MES 6+35±5 días)

BRAZO: A (Práctica habitual)

FECHA DE LA VISITA |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|

PESO , Kg

FC min⁻¹

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|

RESULTADOS DE LABORATORIO

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

HEMATOLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Hemoglobina		g/l
Recuento de plaquetas		x10e9/L
Leucocitos		x10e9/L
Neutrófilos		x10e9/L
Linfocitos		x10e9/L
VSG		H 1 – 15 mm/h M 1 -20 mm/h

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |__|__|__|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

BIOQUÍMICA SÉRICA	RESULTADO	UNIDADES
Bilirrubina total		mg/dl
Bilirrubina directa		mg/dl
Bilirrubina indirecta		mg/dl
Creatinina		mg/dl
Urea		mg/dl
ALT		UI/l
AST		UI/l
GGT		UI/l
Fosfatasa alcalina		UI/l
Ácido úrico		mg/dl
Sodio		mEq/l
Potasio		mEq/l
Glucosa		mg/dl
Calcio		mg/dl
Fósforo		mg/dl
Albúmina		g/dl

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

COAGULACIÓN	RESULTADO	UNIDADES
TP		(%)
INR		

NO REALIZADA

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

SEROLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Título de Anti-HBs		UI/ml

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿HA HABIDO ALGÚN ACONTECIMIENTO ADVERSO DESDE LA VISITA ANTERIOR?

SÍ NO

En caso afirmativo especificar en la página de ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

SEVERIDAD DE LA CIRROSIS

CHILD- PUGH |_|_|

ÍNDICE DE MELD |_|_|

ESTADO DEL ESTUDIO

¿EL PACIENTE HA SIDO RETIRADO O HA ABANDONADO EL ESTUDIO?

NO

SI (Rellenar Hoja de Finalización). FECHA |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

VISITA 1 (V1)
(MES 4)

BRAZO: B (Brazo experimental)

FECHA DE LA VISITA |__|__|-|__|__|-|__|__|__|__|

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN |__|__|-|__|__|-|__|__|__|__|

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA |__|__|-|__|__|-|__|__|__|__|

PESO , Kg

FC min⁻¹

ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

¿Se ha administrado correctamente la medicación del estudio?

SI FECHA DE ADMINISTRACIÓN: |__|__|-|__|__|-|__|__|__|__|

NO, CAUSA: _____

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿HA HABIDO ALGÚN ACONTECIMIENTO ADVERSO DESDE LA VISITA ANTERIOR?

sí NO

En caso afirmativo especificar en la página de ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

ESTADO DEL ESTUDIO

¿EL PACIENTE HA SIDO RETIRADO O HA ABANDONADO EL ESTUDIO?

NO

SI (Rellenar Hoja de Finalización). FECHA |__|__|-|__|__|-|__|__|__|__|

VISITA 2 (V2)
(MES 5)

BRAZO: B (Brazo experimental)

FECHA DE LA VISITA |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|__|

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|__|

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|__|

PESO , Kg

FC min⁻¹

ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

¿Se ha administrado correctamente la medicación del estudio?

SI FECHA DE ADMINISTRACIÓN: |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

NO, CAUSA: _____

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿HA HABIDO ALGÚN ACONTECIMIENTO ADVERSO DESDE LA VISITA ANTERIOR?

sí NO

En caso afirmativo especificar en la página de ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

ESTADO DEL ESTUDIO

¿EL PACIENTE HA SIDO RETIRADO O HA ABANDONADO EL ESTUDIO?

NO

SI (Rellenar Hoja de Finalización). FECHA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

VISITA 3 (V3 Seguimiento)
(MES 5 + 35±5 días)

BRAZO: B (Brazo experimental)

FECHA DE LA VISITA |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|

PESO , Kg

FC min⁻¹

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|_|

RESULTADOS DE LABORATORIO

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

HEMATOLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Hemoglobina		g/l
Recuento de plaquetas		x10e9/L
Leucocitos		x10e9/L
Neutrófilos		x10e9/L
Linfocitos		x10e9/L
VSG		mm/h

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |__|__|__|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |__|__|-|__|__|-|__|__|__|__|

BIOQUÍMICA SÉRICA	RESULTADO	UNIDADES
Bilirrubina total		mg/dl
Bilirrubina directa		mg/dl
Bilirrubina indirecta		mg/dl
Creatinina		mg/dl
ALT		UI/l
AST		UI/l
GGT		UI/l
Fosfatasa alcalina		UI/l
Ácido úrico		mg/dl
Sodio		mEq/l
Potasio		mEq/l
Glucosa		mg/dl
Calcio		mg/dl
Fósforo		mg/dl
Albúmina		g/dl

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

COAGULACIÓN	RESULTADO	UNIDADES
TP		(%)
INR		

NO REALIZADA

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

SEROLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Título de Anti-HBs		UI/ml

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿HA HABIDO ALGÚN ACONTECIMIENTO ADVERSO DESDE LA VISITA ANTERIOR?

SÍ NO

En caso afirmativo especificar en la página de ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

SEVERIDAD DE LA CIRROSIS

CHILD- PUGH |_|_|

ÍNDICE DE MELD |_|_|

ESTADO DEL ESTUDIO

¿EL PACIENTE HA SIDO RETIRADO O HA ABANDONADO EL ESTUDIO?

NO

SI (Rellenar Hoja de Finalización). FECHA |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

CÓDIGO DE PACIENTE: | | | | |

VISITA NO PROGRAMADA

BRAZO A **BRAZO B**

FECHA DE LA VISITA | | | - | | | - | | | | |

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN | | | - | | | - | | | | |

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA | | | - | | | - | | | | |

PESO , Kg

FC min⁻¹

RESULTADOS DE LABORATORIO

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

HEMATOLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Hemoglobina		g/l
Recuento de plaquetas		x10e9/L
Leucocitos		x10e9/L
Neutrófilos		x10e9/L
Linfocitos		x10e9/L
VSG		mm/h

NO REALIZADA

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

BIOQUÍMICA SÉRICA	RESULTADO	UNIDADES
Bilirrubina total		mg/dl
Bilirrubina directa		mg/dl
Bilirrubina indirecta		mg/dl
Creatinina		mg/dl
ALT		UI/l
AST		UI/l
GGT		UI/l
Fosfatasa alcalina		UI/l
Ácido úrico		mg/dl
Sodio		mEq/l
Potasio		mEq/l
Glucosa		mg/dl
Calcio		mg/dl
Fósforo		mg/dl
Albúmina		g/dl

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

COAGULACIÓN	RESULTADO	UNIDADES
TP		(%)
INR		

NO REALIZADA

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

SEROLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Título de Anti-HBs		UI/ml

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿HA HABIDO ALGÚN ACONTECIMIENTO ADVERSO DESDE LA VISITA ANTERIOR?

SÍ NO

En caso afirmativo especificar en la página de ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

SEVERIDAD DE LA CIRROSIS

CHILD- PUGH |_|_|

ÍNDICE DE MELD |_|_|

ESTADO DEL ESTUDIO

¿EL PACIENTE HA SIDO RETIRADO O HA ABANDONADO EL ESTUDIO?

NO

SI (Rellenar Hoja de Finalización). FECHA |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Vía de Administración

1 = Oral	4 = Intravenosa	7 = Inhalada	10 = Ocular
2 = Subcutánea	5 = Rectal	8 = Transdérmica	
3 = Intramuscular	6 = Tópica	9 = Nasal	

MEDICACIÓN	VÍA	DOSIS	UNIDAD	FRECUENCIA	INDICACIÓN	FECHA INICIO	FECHA FIN	CONTINÚA
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	_/_/_	_/_/_	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	_/_/_	_/_/_	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	_/_/_	_/_/_	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	_/_/_	_/_/_	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	_/_/_	_/_/_	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	_/_/_	_/_/_	<input type="checkbox"/>

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Vía de Administración

- | | | | |
|-------------------|-----------------|------------------|-------------|
| 1 = Oral | 4 = Intravenosa | 7 = Inhalada | 10 = Ocular |
| 2 = Subcutánea | 5 = Rectal | 8 = Transdérmica | |
| 3 = Intramuscular | 6 = Tópica | 9 = Nasal | |

MEDICACIÓN	VÍA	DOSIS	UNIDAD	FRECUENCIA	INDICACIÓN	FECHA INICIO	FECHA FIN	CONTINÚA
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Episodio o Acontecimiento	Fecha de inicio	Fecha de fin	¿Continúa?		¿Es AA Grave?		Fecha en la que se considera grave	I	F	R	T	D	M
			Sí	No	Sí	No							
	_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _					_ _ _ _ _ _ _ _ _						
	D D M M M A A A A	D D M M M A A A A	Sí	No	Sí	No	D D M M M A A A A						
	_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _					_ _ _ _ _ _ _ _ _						
	D D M M M A A A A	D D M M M A A A A	Sí	No	Sí	No	D D M M M A A A A						
	_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _					_ _ _ _ _ _ _ _ _						
	D D M M M A A A A	D D M M M A A A A	Sí	No	Sí	No	D D M M M A A A A						
	_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _					_ _ _ _ _ _ _ _ _						
	D D M M M A A A A	D D M M M A A A A	Sí	No	Sí	No	D D M M M A A A A						
	_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _					_ _ _ _ _ _ _ _ _						
	D D M M M A A A A	D D M M M A A A A	Sí	No	Sí	No	D D M M M A A A A						
	_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _					_ _ _ _ _ _ _ _ _						
	D D M M M A A A A	D D M M M A A A A	Sí	No	Sí	No	D D M M M A A A A						

I: Valoración de la intensidad: 1. Leve, 2. Moderado, 3. Intenso

F: Frecuencia: 1. Una vez, 2. Varias veces, 3. Persistente

R: Causalidad con el tratamiento del estudio: 1. Definitiva, 2. Probable, 3. Posible, 4. Remota, 5. No relacionado.

T: Acción tomada con el tratamiento: 0. Ninguna, 1. Ajuste de dosis, 2. Retraso de la infusión, 3. Interrupción temporal, 4. Interrupción y reducción de dosis, 5. Suspensión permanente.

D: Desenlace: 1: Resuelto sin secuelas, 2. Resuelto con secuelas, 3. No resuelto, 4. Muerte

M: Requiere medicación concomitante: 0. No, 1. Sí

HOJA DE FINALIZACIÓN

FECHA DE FINALIZACIÓN |_|_|_| - |_|_|_| - |_|_|_|_|_|

Administración de la medicación del estudio.

- Todo el estudio completado.
- Retirada del consentimiento.
- Retirada por falta de eficacia.
- Retirada por acontecimientos adversos (detalles en Acontecimientos Adversos).
- Retirada por no seguir los controles establecidos, definidos como al menos no haber acudido a dos visitas consecutivas.
- Retirada por cualquier circunstancia que obligue a cambio de pauta de tratamiento.
- Embarazo.
- Muerte.
- Retirada debido a otras razones médicas.

Por favor, especificar: _____

- Retirada debido a razones no médicas.

Por favor, especificar: _____

Yo, _____

como investigador de este estudio, **DECLARO** que el tratamiento del paciente se ha realizado bajo mi supervisión según el protocolo. Las afirmaciones y datos de este cuaderno de recogida de datos son correctos, completos y se corresponden con los documentos fuente del sujeto en función de mi conocimiento.

Firma:

Fecha: |_|_|_| - |_|_|_| - |_|_|_|_|_|

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y ABIERTO PARA EVALUAR
LA EFICACIA DE DOS PAUTAS DE VACUNACIÓN FRENTE AL
VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CIRRÓTICOS
CANDIDATOS POTENCIALES A TRASPLANTE HEPÁTICO.**

PROMOTOR: Fundación Investigación Sevilla (FISEVI)

CÓDIGO ESTUDIO: HEPATOTRAS

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Manuel Pascasio Acevedo

Versión 1 de 20 de Diciembre de 2011

RAMA A

PROCEDIMIENTOS	V0 Selección (Mes 2+35±5 días)	V1 (Mes 6)	V2 Seguimiento (Mes 6+35±5 días)
Criterios inclusión/exclusión	x		
Consentimiento informado	x		
Historia clínica	x		
Exploración física	x	x	x
Aleatorización	x		
Hematología/Bioquímica/Coagulación	x		x
Serología			x
Test de embarazo	x		
Severidad de la cirrosis	x		x
Vacunación		x	
Medicación concomitante	x	x	x
Acontecimientos adversos	x	x	x

RAMA B

PROCEDIMIENTOS	V0 Selección (Mes 2+35±5 días)	V1 (Mes 4)	V2 (Mes 5)	V3 Seguimiento (Mes 5+35±5 días)
Criterios de inclusión/exclusión	x			
Consentimiento informado	x			
Historia clínica	x			
Exploración física	x	x	x	x
Aleatorización	x			
Hematología/Bioquímica/Coagulación	x			x
Serología				x
Test de embarazo	x			
Severidad de la cirrosis	x			x
Vacunación	x	x	x	
Medicación Concomitante	x	x	x	x
Acontecimientos adversos	x	x	x	x

VISITA DE SELECCIÓN (V0)
(MES 2+35±5 DÍAS)

FECHA DE LA VISITA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

	SI	NO
1. Candidato con un tiempo estimado de espera para la realización del trasplante hepático mayor de 6 meses, desde la administración de la primera dosis de vacuna frente al VHB.		
2. Pacientes en tratamiento con la vacuna HBVAXPROR 40 mcg, que hayan recibido las tres primeras dosis en los meses 0, 1 y 2.		
3. Edad \geq 18 años.		
4. Test de gestación negativo		
5. El paciente debe otorgar su consentimiento por escrito.		

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

	SI	NO
1. Ausencia de consentimiento para participar en el estudio.		
2. Contraindicación absoluta para dicha vacunación (antecedente de alergia a algún componente de la vacuna).		
3. Presencia de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana.		
4. Pacientes con seroconversión (anti-HBs \geq 10 UI/ml) tras las tres primeras dosis de vacuna (estos pacientes continuarán la pauta estándar y recibirán la 4ª dosis a los 6 meses).		
5. Insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.		

CONSENTIMIENTO INFORMADO
SI NO

Fecha de firma del consentimiento informado |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

DATOS DEMOGRAFICOS

Fecha de nacimiento |__|__| - |__|__| - |__|__|__|__|

Sexo: Hombre Mujer

Altura |__|__|__| cm

Peso |__|__|__|, |__| Kg

IMC |__|__|, |__| Kg/cm²Fumador No SiBebedor No Si Hombres ≥ 60 g/día < 60 g/día Mujeres ≥ 40 g/día < 40 g/día

HISTORIA MÉDICA

Patologías en el último año por sistemas y/o aparatos:

Patología	SÍ*	NO	Fecha diagnóstico*	Descripción	Síntomas actuales	
					Sí	No
Sist. Cardiovascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sist. Nervioso.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Piel y tejido subcutáneo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apto. Respiratorio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apto. Digestivo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apto. Urinario.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apto. Genital.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sist. Hematológico.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sist. Musculoesquelético.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sist. Endocrino, Metabólico o inmunitario.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neoplasias (especificar tipo).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alergias medicamentosas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras alergias.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ETS.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Órganos de los sentidos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*En caso de marcar SÍ anotar fecha de diagnóstico

HISTORIAL HEPÁTICOAntiHBc positivo SI NO **SEVERIDAD DE LA CIRROSIS:**

Child- Pugh |__|__|

Índice de Meld |__|__|

Enfermedad Previa o de Base:

Diagnóstico principal	SI	NO
CIRROSIS SIN HEPATOCARCINOMA		
CIRROSIS CON HEPATOCARCINOMA		
Factores etiológicos	SI	NO
ALCOHOL		
VHC		
VHB		
HEPATITIS AUTOINMUNE		
ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA		
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA		
CIRROSIS BILIAR SECUNDARIA		
	COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA	
	ATRESIA DE VÍAS BILIARES	
HEMOCROMATOSIS		
ENFERMEDAD DE WILSON		
CIRROSIS CRIPTOGENÉTICA		
OTRAS (especificar)	-----	

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|

RESULTADOS DE LABORATORIO

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

HEMATOLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Hemoglobina		g/l
Recuento de plaquetas		x10e9/L
Leucocitos		x10e9/L
Neutrófilos		x10e9/L
Linfocitos		x10e9/L
VSG		H 1 – 15 mm/h M 1 -20 mm/h

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|_|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

BIOQUÍMICA SÉRICA	RESULTADO	UNIDADES
Bilirrubina total		mg/dl
Bilirrubina directa		mg/dl
Bilirrubina indirecta		mg/dl
Creatinina		mg/dl
Urea		mg/dl
AST		UI/l
ALT		UI/l
GGT		UI/l
Fosfatasa alcalina		UI/l
Ácido úrico		mg/dl
Proteínas totales		g/dl
Sodio		mEq/l
Potasio		mEq/l
Glucosa		mg/dl
Calcio		mg/dl
Fosforo		mg/dl
Albúmina		g/l
Gammaglobulina		%
IgA		mg/dl
IgG		mg/dl
IgM		mg/dl

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

COAGULACIÓN	RESULTADO	UNIDADES
TP		(%)
INR		

NO REALIZADA

TEST DE EMBARAZO

No aplicable. Comentario: _____

Realizada FECHA DE REALIZACIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

Resultado: Negativo Positivo, EXCLUIR A LA PACIENTE

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|__|

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Otros, por favor especificar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|__|

PA (sist/diast) // mmHg

FC min⁻¹

INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

- El voluntario es **APTO** para el estudio (cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión)
- El voluntario **NO ES APTO PARA EL ESTUDIO** (incumple uno/algunos de los criterios de inclusión/exclusión).

FECHA DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

ALEATORIZACIÓN

BRAZO A (práctica habitual) **(recibirán una 4ª dosis de vacuna a los 6 meses).**

BRAZO B (experimental) **(recibirán un nuevo ciclo de vacunación de tres dosis a los 0, 1 y 2 meses). La primera dosis coincidirá con la actual visita de selección (V0).**

¿Se ha administrado correctamente la medicación del estudio?

SI, FECHA DE ADMINISTRACIÓN: |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

NO, CAUSA: _____

VISITA 1 (V1)
(MES 6)

BRAZO: A (Práctica habitual)

FECHA DE LA VISITA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Otros, por favor especificar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

PESO , Kg

FC min⁻¹

ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

¿Se ha administrado correctamente la medicación del estudio?

SI, FECHA DE ADMINISTRACIÓN: |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

NO, CAUSA: _____

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿HA HABIDO ALGÚN ACONTECIMIENTO ADVERSO DESDE LA VISITA ANTERIOR?

SÍ NO

En caso afirmativo especificar en la página de ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

ESTADO DEL ESTUDIO

¿EL PACIENTE HA SIDO RETIRADO O HA ABANDONADO EL ESTUDIO?

NO

SI (Rellenar Hoja de Finalización). FECHA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

VISITA 2 (V2 Seguimiento)
(MES 6+35±5 días)

BRAZO: A (Práctica habitual)

FECHA DE LA VISITA |_|_|-|_|-|_|_|_|_|

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN |_|_|-|_|-|_|_|_|_|

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Otros, por favor especificar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA |_|_|-|_|-|_|_|_|_|

PESO , Kg

FC min⁻¹

CÓDIGO DE PACIENTE: |__|__|__|

RESULTADOS DE LABORATORIO

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |__|__|-|__|__|-|__|__|__|

HEMATOLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Hemoglobina		g/l
Recuento de plaquetas		x10e9/L
Leucocitos		x10e9/L
Neutrófilos		x10e9/L
Linfocitos		x10e9/L
VSG		H 1 – 15 mm/h M 1 -20 mm/h

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |__|__|__|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

BIOQUÍMICA SÉRICA	RESULTADO	UNIDADES
Bilirrubina total		mg/dl
Bilirrubina directa		mg/dl
Bilirrubina indirecta		mg/dl
Creatinina		mg/dl
Urea		mg/dl
ALT		UI/l
AST		UI/l
GGT		UI/l
Fosfatasa alcalina		UI/l
Ácido úrico		mg/dl
Sodio		mEq/l
Potasio		mEq/l
Glucosa		mg/dl
Calcio		mg/dl
Fósforo		mg/dl
Albúmina		g/dl

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |__|__|__|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |__|__|-|__|__|-|__|__|__|__|

COAGULACIÓN	RESULTADO	UNIDADES
TP		(%)
INR		

NO REALIZADA

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |__|__|-|__|__|-|__|__|__|__|

SEROLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Título de Anti-HBs		UI/ml

NO REALIZADA

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿HA HABIDO ALGÚN ACONTECIMIENTO ADVERSO DESDE LA VISITA ANTERIOR?

sí NO

En caso afirmativo especificar en la página de ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

SEVERIDAD DE LA CIRROSIS

CHILD- PUGH |_|_|

ÍNDICE DE MELD |_|_|

ESTADO DEL ESTUDIO

¿EL PACIENTE HA SIDO RETIRADO O HA ABANDONADO EL ESTUDIO?

NO

SI (Rellenar Hoja de Finalización). **FECHA** |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

VISITA 1 (V1)
(MES 4)

BRAZO: B (Brazo experimental)

FECHA DE LA VISITA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Otros, por favor especificar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

PESO , Kg

FC min⁻¹

ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

¿Se ha administrado correctamente la medicación del estudio?

SI FECHA DE ADMINISTRACIÓN: |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

NO, CAUSA: _____

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿HA HABIDO ALGÚN ACONTECIMIENTO ADVERSO DESDE LA VISITA ANTERIOR?

SÍ NO

En caso afirmativo especificar en la página de ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

ESTADO DEL ESTUDIO

¿EL PACIENTE HA SIDO RETIRADO O HA ABANDONADO EL ESTUDIO?

NO

SI (Rellenar Hoja de Finalización). FECHA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

VISITA 2 (V2)
(MES 5)

BRAZO: B (Brazo experimental)

FECHA DE LA VISITA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Otros, por favor especificar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

PESO , Kg

FC min⁻¹

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|

ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

¿Se ha administrado correctamente la medicación del estudio?

SI FECHA DE ADMINISTRACIÓN: |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

NO, CAUSA: _____

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿HA HABIDO ALGÚN ACONTECIMIENTO ADVERSO DESDE LA VISITA ANTERIOR?

sí NO

En caso afirmativo especificar en la página de ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

ESTADO DEL ESTUDIO

¿EL PACIENTE HA SIDO RETIRADO O HA ABANDONADO EL ESTUDIO?

NO

SI (Rellenar Hoja de Finalización). FECHA |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

VISITA 3 (V3 Seguimiento)
(MES 5 + 35±5 días)

BRAZO: B (Brazo experimental)

FECHA DE LA VISITA |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|_|

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|_|

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Otros, por favor especificar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|_|

PESO , Kg

FC min⁻¹

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|

RESULTADOS DE LABORATORIO

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

HEMATOLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Hemoglobina		g/l
Recuento de plaquetas		x10e9/L
Leucocitos		x10e9/L
Neutrófilos		x10e9/L
Linfocitos		x10e9/L
VSG		mm/h

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |__|__|__|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |__|__|-|__|__|-|__|__|__|

BIOQUÍMICA SÉRICA	RESULTADO	UNIDADES
Bilirrubina total		mg/dl
Bilirrubina directa		mg/dl
Bilirrubina indirecta		mg/dl
Creatinina		mg/dl
ALT		UI/l
AST		UI/l
GGT		UI/l
Fosfatasa alcalina		UI/l
Ácido úrico		mg/dl
Sodio		mEq/l
Potasio		mEq/l
Glucosa		mg/dl
Calcio		mg/dl
Fósforo		mg/dl
Albúmina		g/dl

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

COAGULACIÓN	RESULTADO	UNIDADES
TP		(%)
INR		

NO REALIZADA

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

SEROLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Título de Anti-HBs		UI/ml

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿HA HABIDO ALGÚN ACONTECIMIENTO ADVERSO DESDE LA VISITA ANTERIOR?

SÍ NO

En caso afirmativo especificar en la página de ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

SEVERIDAD DE LA CIRROSIS

CHILD- PUGH |_|_|

ÍNDICE DE MELD |_|_|

ESTADO DEL ESTUDIO

¿EL PACIENTE HA SIDO RETIRADO O HA ABANDONADO EL ESTUDIO?

NO

SI (Rellenar Hoja de Finalización). FECHA |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

CÓDIGO DE PACIENTE: |__|__|__|

VISITA NO PROGRAMADA

BRAZO A **BRAZO B**

FECHA DE LA VISITA |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|

EXPLORACIÓN FÍSICA

FECHA DE LA EXPLORACIÓN |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Apariencia general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Columna vertebral.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax, pulmones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Vascular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurología / SNC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Psiquis / Psiquiatría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Otros, por favor especificar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

SIGNOS VITALES

FECHA |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|

PESO , Kg

FC min⁻¹

CÓDIGO DE PACIENTE: |__|_|_|

RESULTADOS DE LABORATORIO

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |__|_|-|__|_|-|__|_|_|_|

HEMATOLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Hemoglobina		g/l
Recuento de plaquetas		x10e9/L
Leucocitos		x10e9/L
Neutrófilos		x10e9/L
Linfocitos		x10e9/L
VSG		mm/h

NO REALIZADA

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |__|_|-|__|_|-|__|_|_|_|

BIOQUÍMICA SÉRICA	RESULTADO	UNIDADES
Bilirrubina total		mg/dl
Bilirrubina directa		mg/dl
Bilirrubina indirecta		mg/dl
Creatinina		mg/dl
ALT		UI/l
AST		UI/l
GGT		UI/l
Fosfatasa alcalina		UI/l
Ácido úrico		mg/dl
Sodio		mEq/l
Potasio		mEq/l
Glucosa		mg/dl
Calcio		mg/dl
Fósforo		mg/dl
Albúmina		g/dl

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

COAGULACIÓN	RESULTADO	UNIDADES
TP		(%)
INR		

NO REALIZADA

FECHA DE LA EXTRACCIÓN |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

SEROLOGÍA	RESULTADO	UNIDADES
Título de Anti-HBs		UI/ml

NO REALIZADA

CÓDIGO DE PACIENTE: |_|_|_|_|

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿HA HABIDO ALGÚN ACONTECIMIENTO ADVERSO DESDE LA VISITA ANTERIOR?

SÍ NO

En caso afirmativo especificar en la página de ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

SEVERIDAD DE LA CIRROSIS

CHILD- PUGH |_|_|

ÍNDICE DE MELD |_|_|

ESTADO DEL ESTUDIO

¿EL PACIENTE HA SIDO RETIRADO O HA ABANDONADO EL ESTUDIO?

NO

SI (Rellenar Hoja de Finalización). FECHA |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

<u>Vía de Administración</u>			
1 = Oral	4 = Intravenosa	7 = Inhalada	10 = Ocular
2 = Subcutánea	5 = Rectal	8 = Transdérmica	
3 = Intramuscular	6 = Tópica	9 = Nasal	

MEDICACIÓN	VÍA	DOSIS	UNIDAD	FRECUENCIA	INDICACIÓN	FECHA INICIO	FECHA FIN	CONTINÚA
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

<u>Vía de Administración</u>			
1 = Oral	4 = Intravenosa	7 = Inhalada	10 = Ocular
2 = Subcutánea	5 = Rectal	8 = Transdérmica	
3 = Intramuscular	6 = Tópica	9 = Nasal	

MEDICACIÓN	VÍA	DOSIS	UNIDAD	FRECUENCIA	INDICACIÓN	FECHA INICIO	FECHA FIN	CONTINÚA
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	_/_/_	_/_/_	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	_/_/_	_/_/_	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	_/_/_	_/_/_	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	_/_/_	_/_/_	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	_/_/_	_/_/_	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	_/_/_	_/_/_	<input type="checkbox"/>

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Episodio o Acontecimiento	Fecha de inicio		Fecha de fin		¿Continúa?		¿Es AA Grave?		Fecha en la que se considera grave				I	F	R	T	D	M		
	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No							D	D
	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	A	A	A	A
	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	A	A	A	A
	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	A	A	A	A
	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	A	A	A	A
	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	A	A	A	A
	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	A	A	A	A
	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	A	A	A	A

I: Valoración de la intensidad: 1. Leve, 2. Moderado, 3. Intenso

F: Frecuencia: 1. Una vez, 2. Varias veces, 3. Persistente

R: Causalidad con el tratamiento del estudio: 1. Definitiva, 2. Probable, 3. Posible, 4. Remota, 5. No relacionado.

T: Acción tomada con el tratamiento: 0. Ninguna, 1. Ajuste de dosis, 2. Retraso de la infusión, 3. Interrupción temporal, 4. Interrupción y reducción de dosis, 5. Suspensión permanente.

D: Desenlace: 1: Resuelto sin secuelas, 2. Resuelto con secuelas, 3. No resuelto, 4. Muerte

M: Requiere medicación concomitante: 0. No, 1. Sí

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Episodio o Acontecimiento	Fecha de inicio				Fecha de fin				¿Continúa?		¿Es AA Grave?		Fecha en la que se considera grave				I	F	R	T	D	M								
	D	D	M	M	M	M	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M							A	A	A	A				
	D	D	M	M	A	A	A	A	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A	A	A	A
	D	D	M	M	A	A	A	A	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A	A	A	A
	D	D	M	M	A	A	A	A	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A	A	A	A
	D	D	M	M	A	A	A	A	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A	A	A	A
	D	D	M	M	A	A	A	A	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A	A	A	A
	D	D	M	M	A	A	A	A	D	D	M	M	A	A	A	A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A	A	A	A

I: Valoración de la intensidad: 1. Leve, 2. Moderado, 3. Intenso

F: Frecuencia: 1. Una vez, 2. Varias veces, 3. Persistente

R: Causalidad con el tratamiento del estudio: 1. Definitiva, 2. Probable, 3. Posible, 4. Remota, 5. No relacionado.

T: Acción tomada con el tratamiento: 0. Ninguna, 1. Ajuste de dosis, 2. Retraso de la infusión, 3. Interrupción temporal, 4. Interrupción y reducción de dosis, 5. Suspensión permanente.

D: Desenlace: 1: Resuelto sin secuelas, 2. Resuelto con secuelas, 3. No resuelto, 4. Muerte

M: Requiere medicación concomitante: 0. No, 1. Sí

HOJA DE FINALIZACIÓN

FECHA DE FINALIZACIÓN |__|__| - |__|__| - |__|__|__|__|

Administración de la medicación del estudio.

- Todo el estudio completado.
- Retirada del consentimiento.
- Retirada por falta de eficacia.
- Retirada por acontecimientos adversos (detalles en Acontecimientos Adversos).
- Retirada por no seguir los controles establecidos, definidos como al menos no haber acudido a dos visitas consecutivas.
- Retirada por cualquier circunstancia que obligue a cambio de pauta de tratamiento.
- Embarazo.
- Muerte.
- Retirada debido a otras razones médicas.

Por favor, especificar: _____

- Retirada debido a razones no médicas.

Por favor, especificar: _____

Yo, _____

como investigador de este estudio, **DECLARO** que el tratamiento del paciente se ha realizado bajo mi supervisión según el protocolo. Las afirmaciones y datos de este cuaderno de recogida de datos son correctos, completos y se corresponden con los documentos fuente del sujeto en función de mi conocimiento.

Firma:**Fecha:** |__|__| - |__|__| - |__|__|__|__|

Anexo III. Formulario de comunicación de acontecimientos adversos graves.

TIPO DE INFORME: Inicial Seguimiento

Nº notificación : _____
(Rellenar sólo si es una notificación de seguimiento)

1. INFORMACIÓN DEL CENTRO

Investigador Principal:		
Persona que envía el AAG:		Tfno:
Fax:	Mail:	

2. INFORMACIÓN DEL SUJETO

Sexo	Edad (Al comienzo del AA)	Grupo de edad (rellenar sólo si se desconoce la edad del sujeto)	Fecha de nacimiento	Peso (kg)	Altura (cm)	Raza
Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> Días	<input type="checkbox"/> Neonato <input type="checkbox"/> Lactante <input type="checkbox"/> Niño <input type="checkbox"/> Adolescente <input type="checkbox"/> Adulto <input type="checkbox"/> Anciano				
En caso de fallecimiento:	Fecha de exitus (dd-mmm-aaaa)		Causa:			
	Se practicó autopsia: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido Indicar la causa de fallecimiento según la autopsia: _____					

3. HISTORIA MÉDICA RELEVANTE

Ninguna Desconocida Si necesita más espacio, utilice la página suplementaria, y marque esta casilla

Antecedente personal	Fecha de inicio (DD-MMM-AAAA)	Fecha de fin (si continúa marcar la casilla)	Detalles

4. MEDICACIÓN CONCOMITANTE (Incluir aquellos tratamientos concomitantes y de base que ha tomado en las dos semanas previas a la fecha de inicio del acontecimiento adverso (AA). No incluir el tratamiento administrado para tratar el AA o aquel administrado después de la fecha de inicio del AA)

Ninguna Desconocida Si necesita más espacio, utilice la página suplementaria, y marque esta casilla

Medicación	Indicación	Dosis	Vía	Fecha de inicio (DD-MMM-AAAA)	Fecha de fin (si continúa, marcar la casilla)

5. PRODUCTO/MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN (Indicar el/los tratamiento/s asignado/s al sujeto tras la aleatorización. En caso de existir más de uno, rellenar un apartado (A, B, C) por cada uno de ellos).

Si necesita más espacio, utilizar copias de esta página y marcar esta casilla

A: HBVAXPRO

Indicación:

Dosis	Unidades	Formulación	Vía	Frecuencia	Fecha de inicio (DD-MMM-AAAA)	Fecha de fin (si continúa marcar la casilla)
Última acción tomada con el fármaco en respuesta al acontecimiento adverso			<input type="checkbox"/> Retirado de forma permanente <input type="checkbox"/> Disminución de la dosis <input type="checkbox"/> Sin cambios <input type="checkbox"/> Retirado de forma temporal <input type="checkbox"/> Aumento de la dosis <input type="checkbox"/> No aplica <input type="checkbox"/> Desconocido			
¿Remitió el AA al suspender la medicación o reducir la dosis?			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No aplica En caso afirmativo: ¿Cuál de ellos? _____			
¿Reapareció el AA al reintroducir la medicación?			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No aplica En caso afirmativo: ¿Cuál de ellos? _____			

B:

Indicación:

Dosis	Unidades	Formulación	Vía	Frecuencia	Fecha de inicio (DD-MMM-AAAA)	Fecha de fin (si continúa marcar la casilla)
						<input type="checkbox"/>
Última acción tomada con el fármaco en respuesta al acontecimiento adverso			<input type="checkbox"/> Retirado de forma permanente <input type="checkbox"/> Disminución de la dosis <input type="checkbox"/> Sin cambios <input type="checkbox"/> Retirado de forma temporal <input type="checkbox"/> Aumento de la dosis <input type="checkbox"/> No aplica <input type="checkbox"/> Desconocido			
¿Remitió el AA al suspender la medicación o reducir la dosis?			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No aplica En caso afirmativo: ¿Cuál de ellos? _____			
¿Reapareció el AA al reintroducir la medicación?			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No aplica En caso afirmativo: ¿Cuál de ellos? _____			

C:

Indicación:

Dosis	Unidades	Formulación	Vía	Frecuencia	Fecha de inicio (DD-MMM-AAAA)	Fecha de fin (si continúa marcar la casilla)
						<input type="checkbox"/>
Última acción tomada con el fármaco en respuesta al acontecimiento adverso (AA)			<input type="checkbox"/> Retirado de forma permanente <input type="checkbox"/> Disminución de la dosis <input type="checkbox"/> Sin cambios <input type="checkbox"/> Retirado de forma temporal <input type="checkbox"/> Aumento de la dosis <input type="checkbox"/> No aplica <input type="checkbox"/> Desconocido			
¿Remitió el AA al suspender la medicación o reducir la dosis?			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No aplica En caso afirmativo: ¿Cuál de ellos? _____			
¿Reapareció el AA al reintroducir la medicación?			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No aplica En caso afirmativo: ¿Cuál de ellos? _____			

6. ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE (AAG) (Especificar el diagnóstico o síndrome, si se conoce. En el caso de que sea desconocido incluir signos y síntomas).

Si necesita más espacio, utilizar copias de esta página y marcar esta casilla

Acontecimiento adverso grave:

Fecha de inicio (dd-mmm-aaaa):

Fecha de fin: (dd-mmm-aaaa):

Criterio de gravedad:

- Muerte
- Amenaza para la vida
- Requiere o prolonga hospitalización
- Incapacidad permanente o significativa
- Defecto de nacimiento o anomalía congénita
- Clínicamente relevante

Si el paciente ha sido hospitalizado indicar:

- Fecha de ingreso (DD-MMM-AAAA):

- Fecha de alta (DD-MMM-AAAA):

Intensidad:

- Leve
- Moderada
- Severa

Desenlace

(estado en el momento de la notificación):

- Recuperado
(indicar fecha: dd-mmm-aaaa):
- Recuperado con secuelas
(indicar fecha: dd-mmm-aaaa):
- Recuperándose
- No recuperado
- Desconocido

¿Existe alguna posibilidad de que éste acontecimiento adverso esté relacionado con el/los **medicamento/s en investigación**? Sí No En caso afirmativo, especificar con cual/cuales:

¿Existe alguna posibilidad de que el acontecimiento adverso esté relacionado con algún **tratamiento concomitante o tratamiento de base**? Sí No En caso afirmativo, especificar: inicio de ciclo de QT con CDDP-GEM

¿Existe alguna posibilidad de que el acontecimiento adverso esté relacionado con algún **procedimiento** del ensayo clínico? Sí No En caso afirmativo, especificar:

Acontecimiento adverso grave:

Fecha de inicio (dd-mmm-aaaa):

Fecha de fin: (dd-mmm-aaaa):

Criterio de gravedad:

- Muerte
- Amenaza para la vida
- Requiere o prolonga hospitalización
- Incapacidad permanente o significativa
- Defecto de nacimiento o anomalía congénita
- Clínicamente relevante

Si el paciente ha sido hospitalizado indicar:

- Fecha de ingreso (DD-MMM-AAAA):

- Fecha de alta (DD-MMM-AAAA):

Intensidad:

- Leve
- Moderada
- Severa

Desenlace (estado en el momento de la notificación):

- Recuperado (indicar fecha: dd-mmm-aaaa):
- Recuperado con secuelas (indicar fecha: dd-mmm-aaaa):
- Recuperándose
- No recuperado
- Desconocido

¿Existe alguna posibilidad de que éste acontecimiento adverso esté relacionado con el/los **medicamento/s en investigación**? Sí No En caso afirmativo, especificar con cual/cuales:

¿Existe alguna posibilidad de que el acontecimiento adverso esté relacionado con algún **tratamiento concomitante o tratamiento de base**? Sí No En caso afirmativo, especificar:

¿Existe alguna posibilidad de que el acontecimiento adverso esté relacionado con algún **procedimiento** del ensayo clínico? Sí No En caso afirmativo, especificar:

7. NARRATIVA (proporcionar toda la información acerca de las circunstancias, la secuencia, el diagnóstico y el tratamiento del evento y, si procede, la fecha de finalización) Si necesita más espacio, utilizar copias de esta página y marcar esta casilla

8. DATOS DE LABORATORIO: (indicar únicamente los resultados de pruebas relevantes para documentar el AAG notificado) Si necesita más espacio, utilizar copias de esta página y marcar esta casilla

TEST REALIZADO	FECHA TEST	RESULTADO	COMENTARIO

Firma del investigador que notifica

Fecha

ENVIAR INMEDIATAMENTE POR FAX A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y ENSAYOS CLÍNICOS H. U. VIRGEN DEL ROCÍO (FAX: 954 23 29 92)

Anexo IV. Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica.



**ROBERTO MARIN GIL, SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN DE CENTRO H.U. VIRGEN DEL ROCÍO**

C E R T I F I C A

Que este Comité ha evaluado a propuesta del promotor **FISEVI (Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud en Sevilla)**, el Ensayo Clínico Código de protocolo del Promotor **HEPATOTRAS** titulado:

Ensayo clínico aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia de dos pautas de vacunación frente al virus de la hepatitis B en pacientes cirróticos candidatos potenciales a trasplante hepático.

Considera que:

El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

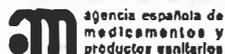
Por tanto, este Comité Local de Ensayos Clínicos, acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el centro y por el investigador principal que se relaciona a continuación:

Centro de Desarrollo	Investigador Principal
H.U. Virgen del Rocío	Juan Manuel Pascasio Acevedo

Lo que firmo en **Sevilla**, a **9 de enero de dos mil doce**



Anexo V. Autorización del ensayo por parte de la AEMPS.



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Fecha: 10/04/2012

Referencia: MUH/AEC

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2011-005372-42

DESTINATARIO: Fundación FISEVI
Juan Manuel Pascasio Acevedo
Avda. Manuel Siurot s/n
41013 Sevilla
España

Vista la solicitud formulada por **Fundación FISEVI (Hospital Virgen del Rocío)** para la realización del ensayo clínico número EudraCT **2011-005372-42** titulado "**Ensayo clínico aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia de dos pautas de vacunación frente al virus de la hepatitis B en paclentes cirróticos candidatos potenciales a trasplante hepático (versión 1.1 de 26/01/2012)**", código de protocolo del promotor **HEPATOTRAS**, cuyo promotor es **Fundación FISEVI** se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 20/12/2011 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

SEGUNDO: Con fecha 23/01/2012 se han solicitado aclaraciones que han sido respondidas de forma satisfactoria con fecha 01/02/2012.

A estos antecedentes de hecho les son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, y demás normas aplicables,

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD
Agencia española de
Medicamentos y Productos
Sanitarios

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE**:

1º.- **AUTORIZAR** la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2011-005372-42,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o Interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS



D.ª Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Anexo VI. Hoja de información al paciente y consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia de dos pautas de vacunación frente al virus de la hepatitis B en pacientes cirróticos candidatos potenciales a trasplante hepático

EudraCT nº: 2011-005372-42

CÓDIGO DEL PROMOTOR: HEPATOTRAS

PROMOTOR: FISEVI

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Pascasio Acevedo

SERVICIO: Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Hepáticas y Digestivas

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Ud. padece una cirrosis hepática en situación clínica que hace necesaria su evaluación de cara a un potencial trasplante hepático o incluso su inclusión en lista activa de trasplante, estimándose que transcurrirán más de 6 meses hasta que el mismo pueda producirse.

Ud. no está inmunizado frente al virus de la hepatitis B (VHB) y una de las posibles complicaciones que puede ocurrir después del trasplante es la infección por este virus. En algunos casos, este riesgo es particularmente elevado cuando se recibe el hígado de un donante con la característica de tener anti-HBc positivo.

Por ello, los pacientes candidatos a trasplante hepático, que no presentan inmunización frente a este virus, deben ser vacunados, en un intento de alcanzar sero-protección (desarrollo de anticuerpos protectores suficientes) que evite el riesgo de desarrollo de hepatitis por VHB pos-trasplante y haga innecesaria la

administración de tratamiento profiláctico con gammaglobulina anti-VHB y/o fármacos antivirales, en el caso de recibir injertos de donantes anti-HBc positivo. Las pautas de vacunación utilizadas en los pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático varía en unos centros y otros; en nuestro hospital, la pauta de vacunación utilizada en estos pacientes es de cuatro dosis de 40 µg intramusculares a los 0, 1, 2 y 6 meses.

En los pacientes que no responden, está indicada la revacunación con la misma pauta, pero en una alta proporción de enfermos no da tiempo a realizarla antes del trasplante.

En los pacientes que no obtuvieron respuesta, la administración de un segundo ciclo igual, ha mostrado tasas de respuesta globales mayores que las referidas con la pauta estándar, con la ventaja de poder ser administrados ambos ciclos en un período de tiempo inferior o igual a los 6 meses necesarios para completar la pauta estándar. Sin embargo, ambas pautas de vacunación no han sido comparadas entre sí.

Si Ud. acepta participar en el estudio, y nos da su autorización, después de no obtener respuesta tras un ciclo vacunal de tres dosis de 40 µg a los 0,1 y 2 meses, podrá recibir una cuarta dosis de vacuna al sexto mes (completaría la pauta estándar), o bien un nuevo ciclo de tres dosis igual al primero. La inclusión en una u otra pauta sería al azar y no dependería ni de su elección, ni de la del equipo médico-sanitario que le atiende.

Los pacientes incluidos en la pauta de repetición del ciclo de tres dosis recibirán dos inyecciones más que los incluidos en la pauta estándar. La duración y los controles analíticos son similares en ambas pautas vacunales.

Se van a incluir un total de 118 pacientes en este estudio divididos en dos brazos diferentes según las dos pautas de vacunación con 59 pacientes cada uno. Usted deberá cumplir los procedimientos del estudio, y también a notificar cualquier evento adverso que le suceda o cambios en medicación.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Se espera que se obtengan mejores porcentajes de vacunación comparados con la pauta actual de vacunación, si esto se demostrara, estos beneficios se aplicarían al resto de la población. Aunque es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio.

El fármaco está comercializado.

Los posibles riesgos de ambas pautas de vacunación son muy escasos e inherentes a la propia vacuna y presumiblemente sin diferencias entre una y otra.

Los efectos adversos podría ser reacciones locales (en el lugar de inyección), dolor transitorio, eritema, e induración.

La vacuna puede utilizarse durante el embarazo únicamente cuando el posible beneficio justifique el riesgo potencial para el feto. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas. No se ha evaluado el efecto de la administración de esta vacuna sobre el niño con lactancia materna; no se ha establecido ninguna contraindicación.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

La otra alternativa terapéutica eficaz, en la actualidad para la vacunación contra el virus de la hepatitis B, que podría recibir en caso de no participar sería la misma vacuna ofertada en este estudio pero con diferente pauta de vacunación. El médico del estudio le dará más información si lo desea.

SEGURO

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros con número de póliza xxxx contratada con la compañía xxxxx que se ajusta a la legislación vigente y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y colaboradores, podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto. Usted no tendrá que pagar por los medicamentos del estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

USTED SE LLEVARÁ COPIA DE ESTA HOJA DE INFORMACIÓN

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Ensayo clínico aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia de dos pautas de vacunación frente al virus de la hepatitis B en pacientes cirróticos candidatos potenciales a trasplante hepático.

Yo, _____ (Nombre _____ y _____ apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

..... (Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Ensayo clínico aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia de dos pautas de vacunación frente al virus de la hepatitis B en pacientes cirróticos candidatos potenciales a trasplante hepático.

Yo, (Nombre y apellidos)....., en calidad de(relación con el participante) de(nombre y apellidos del participante).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

..... (Nombre del investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a.....(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que(nombre del participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del representante:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha: