

SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
TRASPLANTE
HEPÁTICO



27º CONGRESO SETH
16-18 OCTUBRE 2019

SEVILLA



LA REVACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS B CON TRES DOSIS DE 40 µg ES MÁS EFICAZ QUE UNA DOSIS SIMILAR AISLADA, ADMINISTRADA COMO REFUERZO, EN PACIENTES CIRRÓTICOS POTENCIALES CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO, NO RESPONDEDORES A UN CICLO COMPLETO PREVIO DE VACUNACIÓN

Giráldez Á^{1,2}, Valencia R³, Rodríguez-Seguel E^{4,5}, Morillo Á³, Salamanca C³, Ruíz R^{4,5}, Ferrer MT^{1,2}, Cuaresma M^{4,5}, Sousa JM^{1,2}, Desongles T⁶, Rodríguez A⁶, Grande L², Camino F³, Rosso CM^{4,5}, Domínguez MF², Gasch A³, Márquez JL², Gómez-Bravo MÁ⁷, Ampuero-Herrojo J^{1,2,8}, Pérez J², Pascasio JM^{1,2,8}.

(1) Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). (2) Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR). (3) Medicina Preventiva y Salud Pública, HUVR. (4) Unidad de Investigación, Servicio de Aparato Digestivo, HUVR. (5) Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI). (6) Farmacia Hospitalaria, HUVR. (7) Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, HUVR. (8) Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área de Enfermedades Hepáticas (CIBERehd).

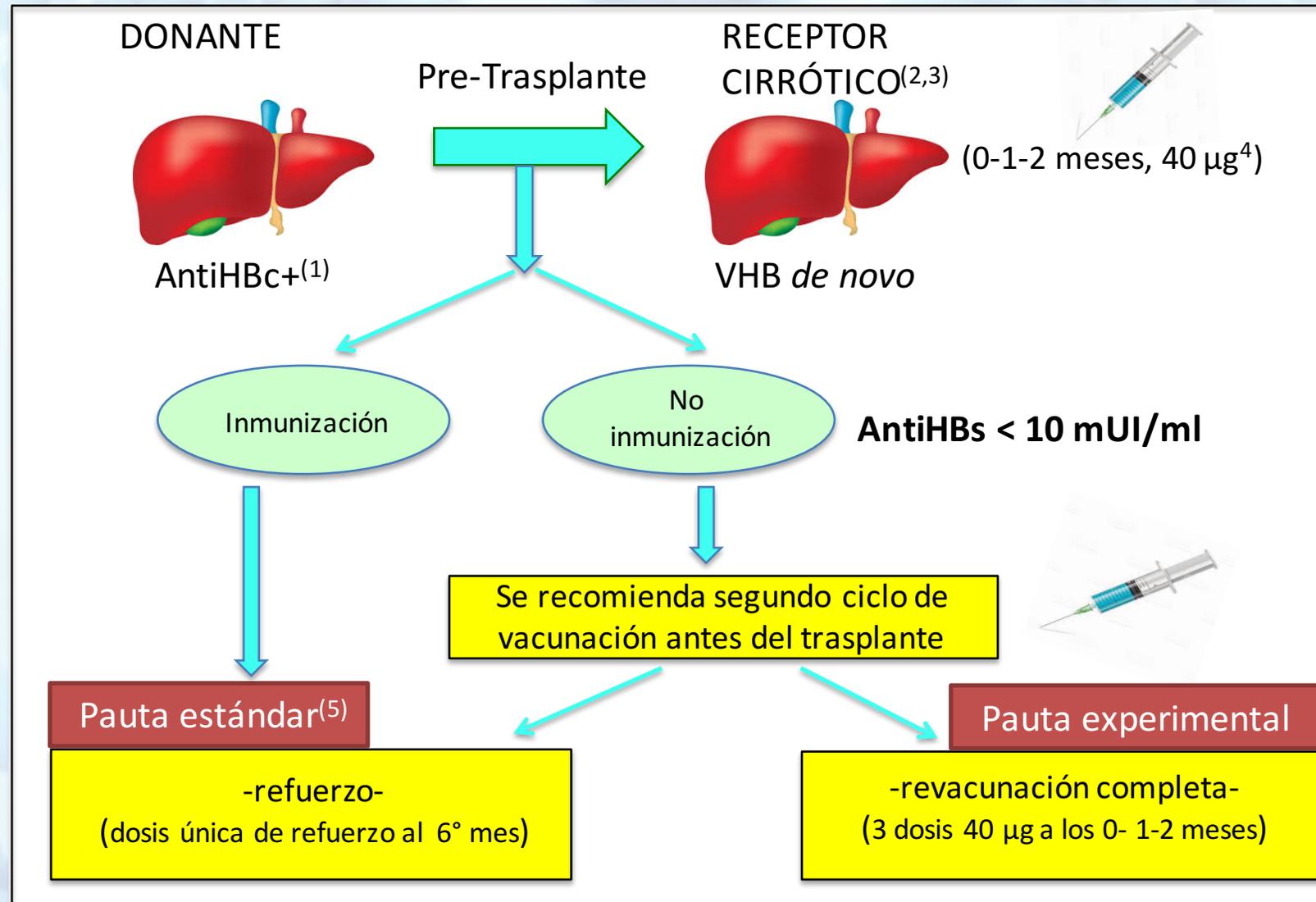
ciberehd
Centro de Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Hepáticas y Digestivas

isc
Instituto
de Salud
Carlos III

Hospital U
vRROCÍO

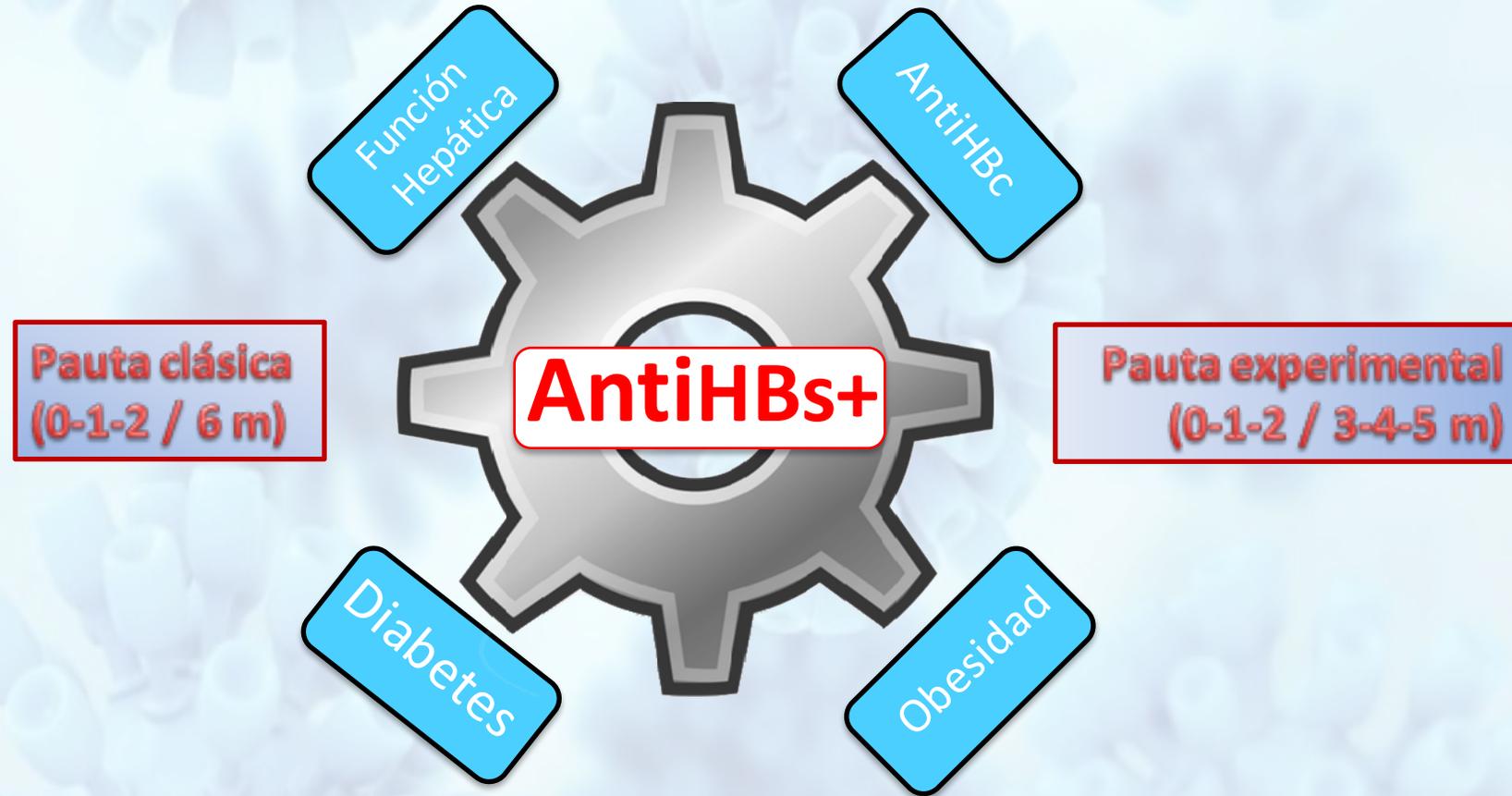
IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

LA VACUNACIÓN COMO PROFILAXIS CONTRA LA HEPATITIS B *DE NOVO* EN EL CONTEXTO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CIRRÓTICOS

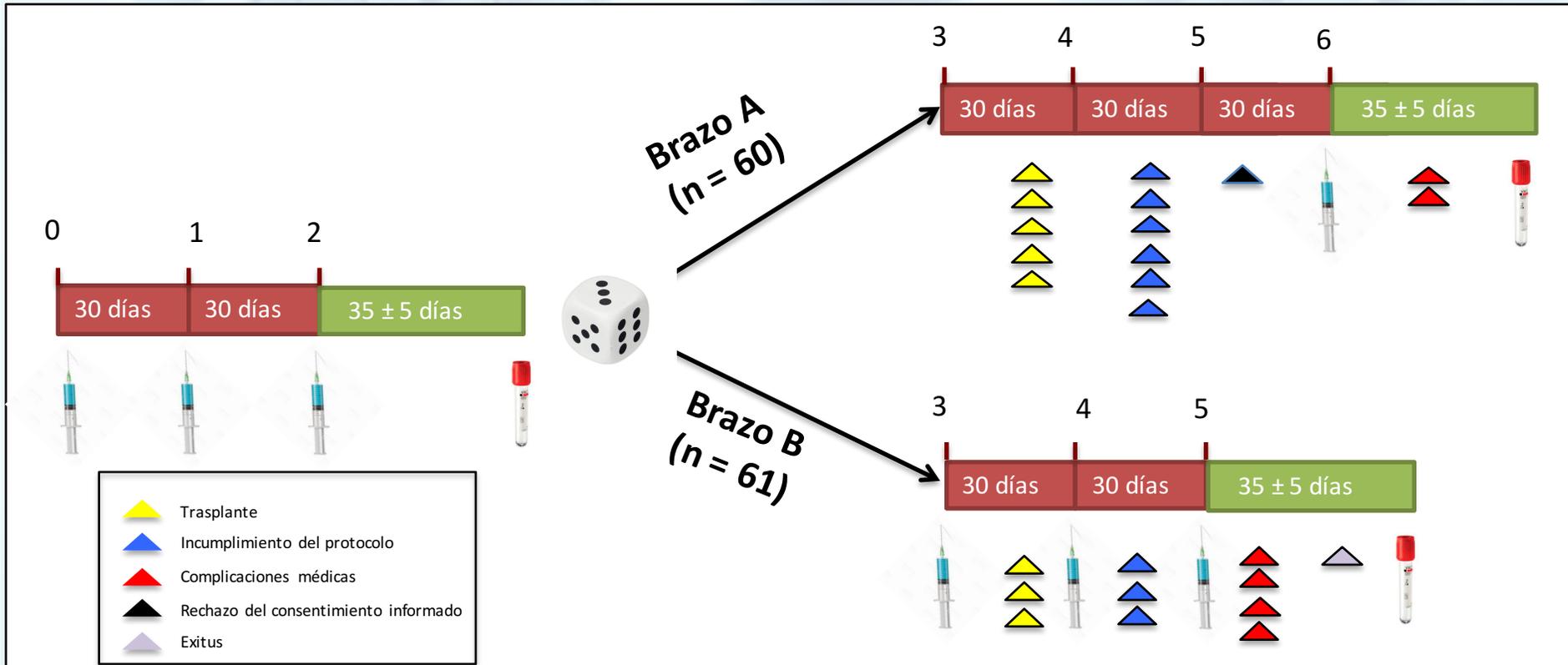


(1) Prieto M, *et al.* Liver Transpl 2001. (2) Cholongitas E, *et al.* J Hepatol 2010. (3) Aggeletopoulou I, *et al.* Rev Med Virol 2017. (4) Arslan M, *et al.* Liver Transpl 2001. (5) Pascasio JM, *et al.* Transplant Proc 2008.

OBJETIVOS



MATERIAL Y MÉTODOS: DISEÑO



- Análisis exploratorio global y por subgrupos: test paramétricos de normalidad; *Kolmogorov-Smirnov* con corrección de *Lilliefors* ($n > 50$) y *Shapiro-Wilk* ($n < 50$).
- Inferencia estadística: contraste de hipótesis mediante los tests de *Chi cuadrado*, *T de Student* o *U de Mann-Whitney*, según procediera.
- Análisis univariante y multivariante no automático.

RESULTADOS I: ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Muestra basal	
Edad, años	56 (50-62)
Género (n, % varones)	90 (74,4%)
Diabetes (n, %)	30 (24,8%)
IMC > 30 Kg/m ² (n, %)	38 (31,4%)
AntiHBc+ (n, %)	11 (9,1%)
Hemoglobina, g/dl	12,4 ± 2,2
Leucocitos, x 10 ⁶ /l	5.596 ± 2.520
Linfocitos, x 10 ⁶ /l	1.070 (760-1.520)
Plaquetas, x 10 ⁹ /l	99 (71-145)

n = 121	
ETIOLOGÍA (n, %)	
- Alcohol	63 (52,1%)
- VHC	21 (17,4%)
- Ambas	18 (14,9%)
- Otra	19 (15,6%)
Child-Pugh (n, %)	
- A	55 (45,5%)
- B	51 (42,1%)
- C	15 (12,4%)
MELD ≥ 15 (n, %)	29 (24%)
MELD Na ≥ 15 (n, %)	44 (36,4%)
Hepatocarcinoma (n, %)	17 (14%)

RESULTADOS II: ANÁLISIS DESCRIPTIVO POR BRAZO (1)

	BRAZO A n = 60	BRAZO B n = 61	<i>p</i>
Edad, años	56,8 ± 7,6	56,3 ± 8,2	0,693
Género (n, % varones)	46 (76,7%)	44 (72,1%)	0,568
IMC, Kg/m ²	28 ± 5,1	28,8 ± 5,1	0,407
Diabetes (n, %)	14 (23,3%)	16 (26,2%)	0,712
AntiHBc+ (n, %)	5 (8,3%)	6 (9,8%)	0,774
Hemoglobina, g/dl	12,6 ± 2	12,1 ± 2,3	0,158
Leucocitos, x10 ⁶ /l	5.250 ± 1.988	5.934 ± 2.928	0,136
Linfocitos, x 10 ⁶ /l	1.095 (755-1.510)	1.050 (760-1.610)	0,913
Plaquetas, x 10 ⁹ /l	94,5 (64,5-143,5)	103 (83-179)	0,156

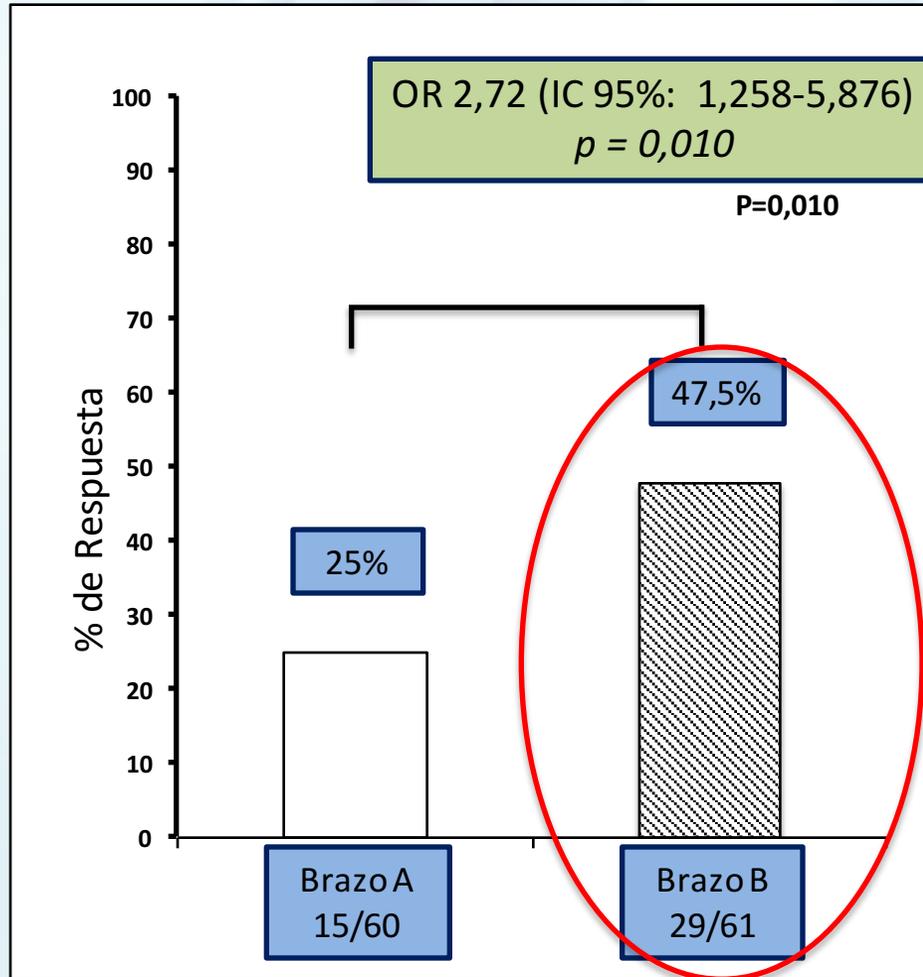
RESULTADOS II: ANÁLISIS DE DESCRIPTIVO POR BRAZO (2)

	BRAZO A n = 60	BRAZO B n = 61	<i>p</i>
Bilirrubina, <i>mg/dl</i>	1,22 (0,86-2,57)	1,27 (0,63-2,48)	0,913
Creatinina, <i>mg/dl</i>	0,79 (0,66-0,95)	0,8 (0,68-0,97)	0,444
INR	1,21(1,09-1,43)	1,25 (1,10-1,43)	0,994
Na, <i>mEq/l</i>	139 (137-142)	140 (136-141)	0,913
Hepatocarcinoma (n, %)	8 (13,3%)	9 (14,8%)	0,882
Alcohol (n, %)	38 (63,3%)	43 (70,5%)	0,402
VHC (n, %)	17 (28,3%)	22 (36,2%)	0,363

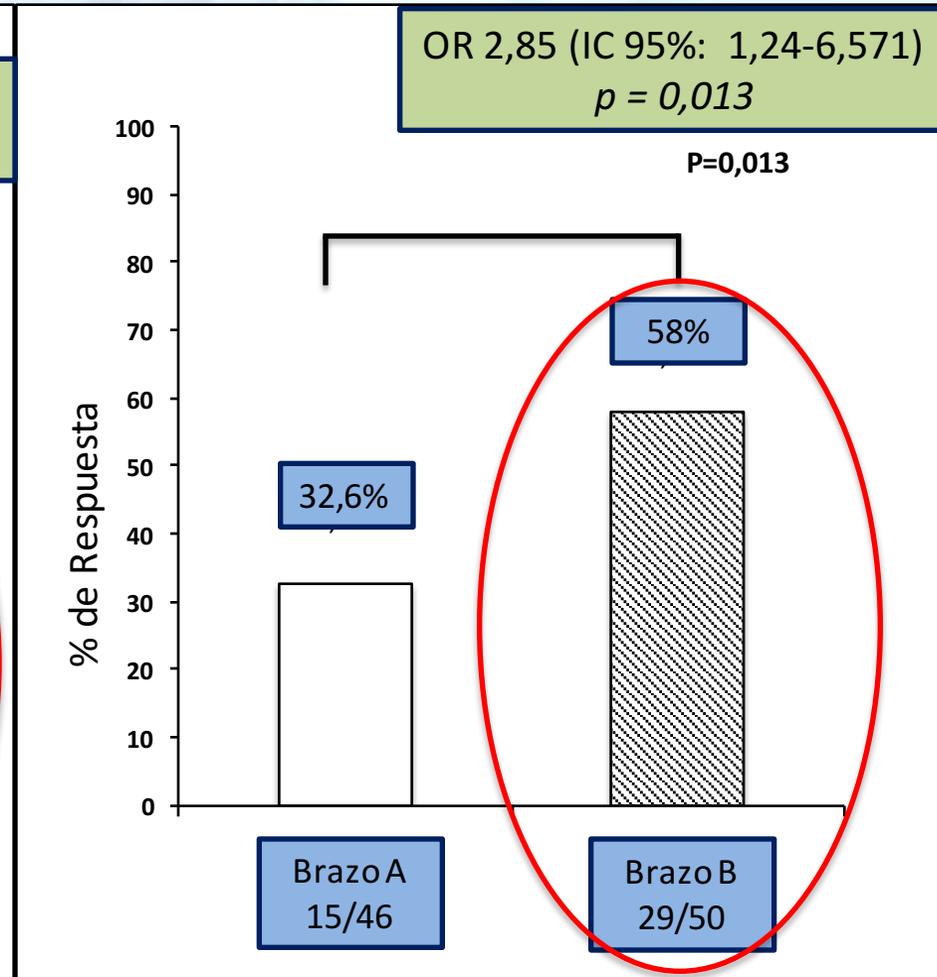
RESULTADOS III: RESPUESTA SEGÚN BRAZO

% AntiHBs+ (≥ 10 mUI/ml)

Análisis por intención de tratamiento

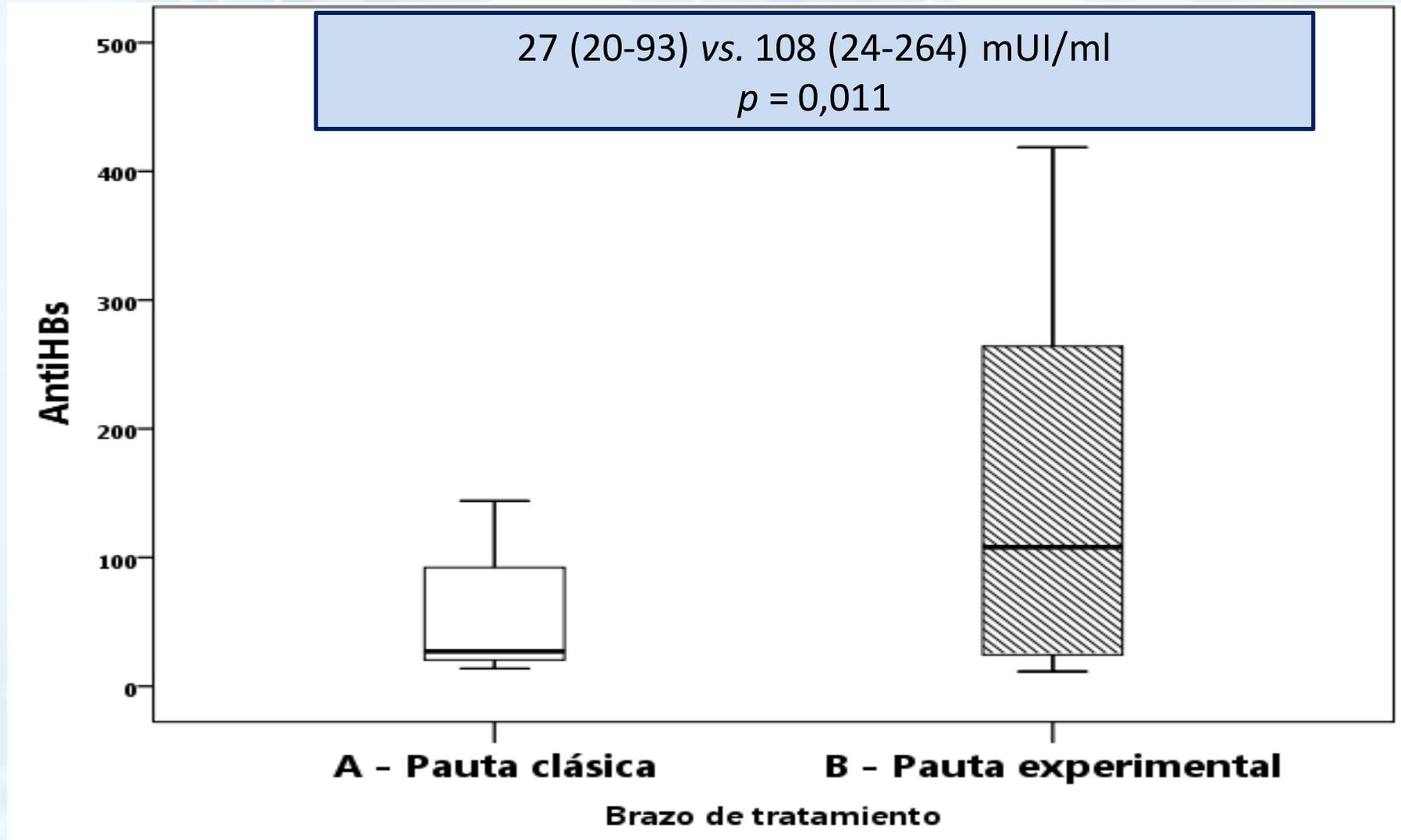


Análisis por protocolo



RESULTADOS III: RESPUESTA SEGÚN BRAZO

Título de AntiHBs (mUI/ml)



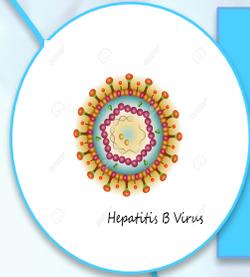
RESULTADOS IV: FACTORES RELACIONADOS CON LA INMUNOGENICIDAD

	AntiHBs+ n = 44	AntiHBs- n = 77	<i>Análisis univariante</i>	
			<i>p</i>	<i>OR (IC 95%)</i>
Brazo B (vs. A)	29 (65,9%) vs. 15 (34,1%)	32 (41,6%) vs. 45 (58,4%)	0,010	2,72 (1,258-5,876)
Child-Pugh	6 (5,5-7)	7 (6-8)	0,007	0,71 (0,554-0,921)
Albúmina, g/dl	3,8 ± 0,5	3,6 ± 0,6	0,028	2,14 (1,069-4,3)
MELD Na	10 (8-16)	12 (9-18)	0,029	0,92 (0,85-0,996)
Creatinina, mg/dl	0,76 (0,62-0,89)	0,82 (0,71-0,98)	0,014	0,17 (0,032-0,891)

RESULTADOS IV: FACTORES RELACIONADOS CON LA INMUNOGENICIDAD

	<i>Análisis multivariante</i>	
	<i>p</i>	<i>OR (IC 95%)</i>
<i>Brazo B (vs. A)</i>	<i>0,003</i>	<i>3,43 (1,504-7,835)</i>
<i>Albúmina, g/dl</i>	<i>0,019</i>	<i>2,41 (1,157-5,006)</i>
<i>Creatinina, mg/dl</i>	<i>0,030</i>	<i>0,14 (0,023-0,825)</i>

CONCLUSIONES



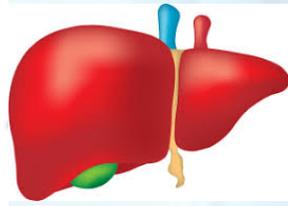
La revacunación con tres dosis de 40 μ g según calendario 0-1-2 meses, es superior a un refuerzo aislado con una dosis semejante, en pacientes cirróticos potenciales candidatos a trasplante hepático, previamente no respondedores a una pauta similar.



Los factores que se asocian a la respuesta a la vacuna, en este grupo de pacientes, además de la pauta, son los que miden la gravedad de la enfermedad, y no los clásicos relacionados con la inmunogenicidad vacunal.



En el análisis multivariante, las cifras de albúmina y de creatinina, y la pauta asignada, son los tres factores que se asocian a la respuesta. La pauta B aumenta su efecto beneficioso con respecto a la pauta A cuando se ajusta por estas dos variables.



AGRADECIMIENTOS

Grupo de enfermedades hepáticas

- Dr. Juan Manuel Pascasio Acevedo
- Dra. Teresa Ferrer Ríos
- Dr. José Manuel Sousa
- Dra. Elisa Rodríguez-Seguel
- Dr. Juan Pérez
- Ricardo Ruiz Pérez
- María Cuaresma

Instituto de Salud Carlos III (EC11-452).

EudraCT: 2011-005372-42.



RESPONDEDORES

	TOTAL	AntiHBc+	Porcentaje
RESPONDEDORES	116	28	24,14%
ALEATORIZADOS	121	11	9,09%
BRAZO A	60	5	8,33%
BRAZO B	61	6	9,84%

RETIRADAS DEL ESTUDIO

RAZÓN	NÚMERO DE PACIENTES
MUERTE	1 (Brazo B)
RETIRADA ICF	1 (Brazo A)
POR RAZONES MÉDICAS	6 (4 Brazo B, 2 Brazo A)
POR RAZONES NO MÉDICAS	9 (6 Brazo A, 3 Brazo B)
POR TRASPLANTE	8 (5 Brazo A, 3 Brazo B)
	TOTAL= 25

RESULTADOS V: UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

VARIABLES	UNIVARIANTE		MULTIVARIANTE	
	OR	Brazo B [95% I.C]	Brazo B [95% I.C]	
OR CRUDA	2,72(1,23-5,87)			
OR Ajustada por:				
-Albúmina (g/dL)		3,204 (1,430-7,180)		
-Creatinina (m/dL)		3,058 (1,372-6,815)		
-MELD Na ⁺		2,949 (1,33-6,526)		
-Linfocitos (10 ⁶ /L)		2,819 (1,288-6,172)		
-PAM (mmHg)		2,814 (1,271-6,228)		
			INFERIOR	SUPERIOR
Brazo B	3,065		1,350	6,958
PAM (mmHg)	1,025		0,993	1,057
MELD Na ⁺	0,999		0,882	1,132
CPT	0,744		0,504	1,098