

Comunicaciones orales **SESIÓN 2**

## 7. ACTIVIDAD CITOPROTECTORA DE N-ACETILCISTEÍNA, RELACIÓN CON LA PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y LA ACTIVACIÓN DE NF- $\kappa$ B EN HEPATOCITOS

R. González<sup>1</sup>, J. A. Collado<sup>1</sup>, P. López<sup>2</sup>, G. Costán<sup>1</sup>, A. Bernardos<sup>3</sup>, G. López-Lluch<sup>4</sup>, P. Navas<sup>4</sup>, J. Briceño<sup>2</sup>, S. Rufián<sup>2</sup>, M. De la Mata<sup>1</sup>, J. Muntané<sup>1</sup>

1 Unidad Clínica Aparato Digestivo

2 Departamento de Cirugía, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

3 Unidad Cirugía HBP y Trasplantes.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

4 Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), Universidad Pablo Olavide, Sevilla

### Introducción

La N-acetilcisteína reduce la producción de radicales libres y muerte celular en diversos modelos de hepatotoxicidad. La inducción de apoptosis y necrosis por D-galactosamina (D-GalN) se relaciona con disfunción mitocondrial e inducción de estrés oxidativo en hepatocitos en cultivo.

### Objetivos

El presente estudio pretende evaluar si el efecto antioxidante de NAC se relaciona con la recuperación de la función mitocondrial y prevención de la muerte celular por D-GalN en el cultivo primario de hepatocitos humanos.

### Material y métodos

Los hepatocitos se aislaron de biopsias hepáticas obtenidas previo consentimiento informado de pacientes sometidos a resección hepática. La N-acetilcisteína (0.5, 5 y 25 Mm.) se co-administró con D-GalN (40 M<sup>a</sup>) a hepatocitos en cultivo. La apoptosis y necrosis celular se determinó por fragmentación del DNA celular, actividad caspasa-3 y calpaína, así como la liberación de LDH celular, respectivamente. La actividad de los diversos complejos mitocondriales, el potencial mitocondrial, la producción de radicales libres, y el contenido de ATP y GSH celular fueron determinados en las distintas condiciones experimentales.

### Resultados

La inducción de apoptosis por D-GalN se asoció con la hiperpolarización de la membrana mitocondrial, estrés oxidativo y reducción del contenido de ATP celular. La necrosis hepatocelular se relacionó con reducción del GSH celular y despolarización de la membrana mitocondrial. La administración de bajas dosis de NAC (0.5 Mm.) previno la disfunción de la actividad de los complejos I+III y II+III mitocondriales, la producción de radicales libres, el descenso en el contenido de ATP y GSH mitocondrial, y la muerte celular inducida por D-GalN en hepatocitos humanos en cultivo. La administración de elevadas concentraciones de N-acetilcisteína (5 y 25 Mm.) ejerció un potente efecto antioxidante que se asoció con una disminución de la activación de NF- $\kappa$ B e incremento de los parámetros asociados a la apoptosis y necrosis celular inducida por D-GalN. La inhibición de la activación de NF- $\kappa$ B por

inhibidores sintéticos incremento la necrosis en hepatocitos control y tratados con D-GalN.

### Conclusiones

La administración de bajas dosis de NAC redujo el estrés oxidativo, previno la disfunción mitocondrial y muerte celular inducida por D-GalN. Sin embargo, la potente acción antioxidante de elevadas dosis de NAC inhibe la activación de NF- $\kappa$ B e incrementó la muerte celular por D-GalN en el cultivo primario de hepatocitos humanos.

## 8. CINÉTICA VIRAL CON LAMIVUDINA O ADEFOVIR PREDICE LA RESPUESTA VIROLÓGICA Y EL DESARROLLO DE RESISTENCIAS EN HEPATITIS CRÓNICA HBeAg NEGATIVO

D. Núñez, E. Suárez, B. Figueruela, B. Puche, L. Grande, J.C. Palomares, D. García, A. Pérez, M.C. Nogales, M. Romero Gómez

HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE VALME. SEVILLA.

### Objetivo

Analizar los factores predictivos de respuesta al tratamiento y desarrollo de resistencias en pacientes con hepatitis crónica VHB HBeAg negativo tratados con lamivudina (LAM) o adefovir dipivoxil (ADV).

### Pacientes y métodos

Grupo LAM: 19 pacientes, 15 hombres y 4 mujeres, edad media 45 $\pm$ 9,3 años, tratados durante 36,2 $\pm$ 19,4 meses (rango 12-69). Grupo ADV: 26 pacientes, 15 tratados previamente con LAM, 20 hombres y 6 mujeres, edad media 47 $\pm$ 9 años, tratados durante 26,9 $\pm$ 11,4 meses (rango 12-51). Determinamos ALT y ADN-VHB (COBAS Amplicor HBV Monitor Test; límite de detección 200 copias/mL y COBAS Ampliprep Taqman HBV; límite de detección 10 UI/mL; Roche Diagnostics) basal y cada 3 meses durante el tratamiento. Definimos: 1) No respuesta primaria (NRP) descenso de ADN-VHB <2 log<sub>10</sub> copias/mL a las 24 semanas de tratamiento; 2) Respuesta virológica (RV) ADN-VHB <200 copias/mL; 3) Breakthrough virológico (BV) aumento de ADN-VHB >1 log<sub>10</sub> copias/mL en 2 determinaciones consecutivas. En pacientes con NRP y BV investigamos la presencia de mutaciones en el gen de la polimerasa (TRUGENE HBV Genotyping Kit; Bayer Health Care).

### Resultados

No existieron diferencias entre el grupo LAM y ADV en el genotipo (D: 63% y 73%), ALT basal (183,3 $\pm$ 147,8 UI/L y 107,2 $\pm$ 116 UI/L) ni ADN-VHB basal (1,4x10<sup>6</sup> $\pm$ 1,8x10<sup>6</sup> UI/mL y 1,2x10<sup>7</sup> $\pm$ 4,1x10<sup>7</sup> UI/mL). La NRP fue similar (15,8% y 15,4%), con mutación en 1/7 pacientes. La RV fue superior en el grupo ADV a los 12 y 24 meses de tratamiento: 61,5% y 54,5% vs 26,3% y 21,1% respectivamente (p=0,01 y p=0,05). La probabilidad de desarrollar BV fue superior en el

grupo LAM a los 6, 12, 18 y 24 meses: 11,8%, 41,2%, 52,9% y 64,7% vs 0%, 13%, 18,5% y 34,8% respectivamente (log rank: 6,91;  $p=0,009$ ). Se confirmaron mutaciones resistentes a LAM en 11/14 pacientes y mutaciones resistentes a ADV en 4/8 pacientes. No se encontraron factores predictivos basales de RV ni de BV. La probabilidad de BV en el grupo ADV tendió a ser mayor en los tratados previamente con LAM que en los naive a los 12 y 24 meses (20% y 46,7% vs 7,7% y 26,2%;  $p=ns$ ). En el grupo LAM, RV a los 6 meses predice RV y BV a los 12 y 24 meses. En el grupo ADV, RV a los 12 meses predice RV a los 24 meses y BV a los 18 y 24 meses.

## Conclusiones

En pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativo el tratamiento con lamivudina presenta un riesgo elevado de breakthrough virológico. Existe un mayor riesgo de breakthrough virológico tras tratamiento con adefovir, en los pacientes tratados previamente con lamivudina que los pacientes naive. Un nivel de ADN-VHB inferior a 200 copias/mL durante el tratamiento predice la respuesta y el breakthrough virológicos con ambos fármacos.

## 9. INFLUENCIA DE LA DISTRIBUCIÓN DE FIBROSIS EN HÍGADO EN PACIENTES CON HEPATITIS C EN EL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE BIOPSIA HEPÁTICA

A. Madrazo, E. Gómez-González, Víctor M. Castellano-Megias, M. Nevado Santos, M. Vera-Valencia, J.C. Alcón, L. Rodrigo, R. Pérez, R. Solá, J.M. Pérez-Moreno, J.M. Navarro, R. Andrade, J. Salmerón, M. Diago, R. Aznar, M. Fernández-López M. Romero-Gómez.

HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE VALME. SEVILLA.

## Introducción

La distribución de la fibrosis en el hígado en pacientes con hepatitis C no es homogénea. Se ha observado una diferencia de un estadio en un tercio de los pacientes cuando se analizan biopsias de ambos lóbulos. El FibroCT permite clasificar a los pacientes en según la distribución de la fibrosis en homogénea, heterogénea o intermedia.

## Objetivo

Analizar la capacidad diagnóstica de la interpretación de la biopsia hepática según la distribución de la fibrosis valorada por FibroCT.

## Material y métodos

Incluimos 107 pacientes con hepatitis C que no habían sido tratados con antivirales, sometidos a estudio mediante biopsia hepática percutánea con control ecográfico. Las muestras de las biopsias fueron evaluadas en cada hospital por un patólogo experto (FH) y posteriormente se remitieron para evaluación por dos patólogos expertos que evaluaron todas las biopsias y emitieron un diagnóstico (FC). Se prac-

ticó TC de hígado helicoidal, sin contraste oral ni intravenoso (Toshiba Asteion, 120kV, 190-205mAs) con cortes axiales de 5 mm. Los niveles de ventana se mantuvieron constantes y las imágenes fueron digitalizadas (Microtek 9800XL+TMA 1600, 300 dpi, 8 bpp). Los pacientes se clasificaron en tres grados de homogeneidad según la distribución de la fibrosis: homogénea, heterogénea e intermedia de acuerdo con el número de áreas de cada estadio de fibrosis detectada.

## Resultados

Presentaban una distribución homogénea 39 pacientes (40%), heterogénea 29 casos (30%) e intermedia 30 pacientes (30%). La FH correlacionó con la FC ( $r=0,85$ ;  $n=107$ ;  $p<0,001$ ). Dependiendo de la homogeneidad de la distribución, la correlación entre la F hospital y la FC fue: 0,89 en hígado homogéneos, 0,81 en hígados intermedios y 0,70 en hígados heterogéneos. Así también, la correlación entre el fibroCT y la FC dependió de la homogeneidad en la distribución de la fibrosis ( $r=0,7$ ,  $r=0,49$  y  $r=0,43$ ). Por último, en pacientes con distribución homogénea de la fibrosis, la capacidad diagnóstica de F0-F1 valorada por curva ROC fue de 0,89 (IC95%: 0,79-0,99) para el FibroCT y de 0,86 (IC95%:0,75-0,97) para la FH. Así también, para el diagnóstico de fibrosis avanzada (F3-F4), la curva ROC fue de 0,98 (IC95%:0,95-1) para el fibroCT y de 0,92 (IC95%: 0,76-1) para la FH.

## Conclusiones

El análisis óptico digital de imágenes de TC de hígado en pacientes con hepatitis C permite conocer el estadio y la distribución de la fibrosis. Un tercio de los pacientes muestran una distribución heterogénea de la fibrosis. La concordancia entre la biopsia y el fibroCT depende de la homogeneidad de la distribución de la fibrosis, lo que cuestiona el papel de la biopsia hepática como prueba oro para el análisis de la utilidad de los métodos no invasivos. El fibroCT es un método útil y seguro para valorar la distribución de la fibrosis en la totalidad del hígado. Agradecimientos: Método y programas de procesado por E.G.G., patentado Universidad de Sevilla. Proyecto 43/03, 102/04 y 56/05 de CSJA.

## 10. MUTACIONES DEL GEN DE LA HEMOCROMATOSIS GENÉTICA EN LA SOBRECARGA FÉRRICA Y EL PRONÓSTICO DE LA HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

Navarro JM, Rivera R, Figueruela B1, Gila A2, Moreno P, Vera F, Méndez I, Albandea C, Pérez-Aisa A, Rodríguez F, Rivas F3, Perea-Milla E3

Unidad de Aparato Digestivo.  
3 Hospital Costa del Sol. Marbella  
Unidad de Investigación.  
1 Hospital Costa del Sol. Marbella.  
Unidad Clínica de Aparato digestivo.  
2 Hospital de Valme. Sevilla.  
Unidad de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

HOSPITAL COSTA DEL SOL

## Introducción

La frecuencia alélica de la mutación H63D en la población general es elevada, en torno al 12%. La penetrancia clínica que tiene esta mutación en su forma homo y heterocigota es controvertida. En la hepatopatía etílica es muy frecuente la sobrecarga de hierro. La influencia que sobre ella que pudiera tener la predisposición genética no está suficientemente estudiada.

## Objetivo

Determinar la prevalencia de mutación del gen de la HG en enfermos con hepatopatía etílica, y la influencia que tiene en la sobrecarga de hierro y la gravedad de la hepatopatía etílica.

## Material y métodos

Se analizan prospectivamente pacientes con hepatopatía de origen exclusivamente etílico, no conocidos previamente, reclutados de áreas de hospitalización y consulta externa. Se define mutación como la presencia de cualquier forma de presentación de H63D ó C282Y. La sobrecarga férrica se determina por los niveles de ferritina e Índice de Saturación de Transferrina, y la gravedad de hepatopatía por la presencia de cirrosis y/o HTP y/o descompensaciones. Se consideran dos tipos en función del consumo de alcohol: Severo (50-100 grs. /día al menos 5 años; muy severo (> 100 grs. día al menos 5 años) Se realiza análisis en paquete estadístico SPSS 11.0.

## Resultados

Se incluyen un total de 118 enfermos, 93 hombres y 25 mujeres, con una edad media de 52.6 años (SD 9.9). En 44 (37.3%) se detecta alguna forma de mutación: H63D/Wu: 35 (79.5%), H63D/H63D: 4 (9.1%), C282Y/H63D: 1 (2.3%), C282Y/wt: 2 (4.6%), C282Y/282Y: 1 (2.3%). No se encontraron diferencias en la gravedad de presentación entre ambos grupos. Los niveles de ferritina entre ambos grupos fueron diferentes: no mutación 707 mg/dl Vs mutación positiva 967 mg/dl, aunque no alcanzó diferencia estadísticamente significativa (p 0.08). Tampoco el I. saturación obtuvo diferencias (52 Vs 58.5% respectivamente). Se encontró diferencia clínica de la gravedad dependiendo del grado de consumo de alcohol (51.9% de cirrosis en consumidores severos y 67%.1% en muy severos (p 0.079), y mayor frecuencia de descompensaciones: 38.8 Vs 56.7% respectivamente (p 0.05). Mediante curvas ROC, no se pudo encontrar capacidad predictiva ni de los niveles de ferritina ni del I saturación para diagnosticar mutación, con AUC de 0.578 y 0.555 respectivamente.

## Conclusiones

La frecuencia alélica la mutación HG, sobre todo la forma H63D, es mayor en pacientes con hepatopatía etílica que la encontrada en la población general. La presencia de mutación no influye en el grado de sobrecarga férrica ni en la gravedad de la misma. El grado de consumo de alcohol es el único factor que influye en la gravedad de la enfermedad.

## 11. OXIDACIÓN DEL FACTOR HIF3-ALFA EN ASTROCITOS DE RATAS SOMETIDAS A DERIVACIÓN PORTO-CAVA

M. Jover<sup>1</sup>, D. Díaz Gómez<sup>1</sup>, Laura Collantes de Terán<sup>2</sup>, J.D. Bautista<sup>2</sup> y M. Romero Gómez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> UGC Enfermedades Digestivas  
Hospital Universitario de Valme, Sevilla.  
<sup>2</sup> Depto de Bioquímica, Bromatol., Toxicol. y M.L.  
Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE VALME

## Introducción

La formación de radicales libres, sustancias oxigenadas activas (SOA) y sustancias nitrogenadas activas (SNA) tienen lugar en astrocitos como respuesta a la hiperamonemia (Murhy et al. J Neurosci Res 2001; 6:282-8). Los grupos carbonilo son introducidos en las proteínas por mecanismos oxidativos, este mecanismo tiene lugar en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos y son marcadores de oxidación proteica (Butterfield et al. Mech Ageing Develop 2001:12:945-962). El factor inducible por hipoxia 3-alfa (HIF3-alfa es el encargado de activar un mecanismo de defensa ante una situación de hipoxia mediante la activación del factor HIF1-alfa.

## Objetivos

Estudiar las proteínas que se ven afectadas por el daño causado por radicales libres y SOA/SNA inducidas por la hiperamonemia mediante la cuantificación de grupos carbonilo en mitocondrias de astrocitos de ratas sometidas a derivación porto-cava (DPC).

## Materiales y métodos

Incluimos 8 ratas Wistar macho (250-300 g) sometidas a DPC y 8 ratas control. Las mitocondrias no sinápticas cerebrales se han obtenido mediante centrifugación en gradiente (12,000 g durante 30 min usando Ficoll al 6% y 3%) de acuerdo con el método descrito por Kosenko et al. La cantidad de proteína mitocondrial se ha determinado mediante el método de Bradford. Los grupos carbonilos se han cuantificado mediante la reacción con NDPH de acuerdo con el método de Levine et al. Y realización de Western-blot. Las proteínas oxidadas se detectaron y se cuantificaron usando un programa de análisis de imagen (Densitómetro R800, BIO-RAD), mediante la medida de la densidad óptica, correlacionada directamente con la cantidad de grupos carbonilos en la muestra. La identificación del HIF3-??como proteína diana de la oxidación se realizó mediante análisis con un sistema nanoLC-Packings UltiMate Integrated System acoplado a detector de masas, sistema Q-TRAP LC/MS/MS (Applied Biosystems, USA).

## Resultados

En nuestro estudio observamos que la proteína HIF3-alfa se encuentra oxidada con una probabilidad de identificación del 87%.

## Conclusiones

De las proteínas mitocondriales obtenidas de astrocitos más sensibles a la oxidación se encuentra el factor HIF3-alfa, proteína que podría poner de manifiesto la importancia del endotelio en la patogenia de la encefalopatía hepática, evitando, al oxidarse, la respuesta en el astrocito a una situación de hipoxia.

## Agradecimientos

PI040384 y CIBER CB06/04/0047 del ISCIII.

## 12. PREVALENCIA DE MARCADORES DE VIRUS DE HEPATITIS B Y A E INDICACIÓN DE VACUNACIÓN EN CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

S. Aoufi, JM. Pascasio, JM. Sousa, M. Sayago, MT. Ferrer, M. Cabanillas, C. Verdejo

HOSPITALES UNIVERSITARIOS VIRGEN DEL ROCÍO

### Introducción

Los pacientes evaluados para el a trasplante hepático (TH) deben recibir vacunación frente a los virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis A (VHA) en caso de no estar inmunizados.

### Objetivos

Estimar la necesidad de vacunación frente al VHB y VHA en los pacientes cirróticos candidatos a TH.

### Pacientes y métodos

Se han estudiado 299 pacientes cirróticos candidatos a TH, 215 (72%) hombres, de edad media  $53,6 \pm 8,6$  (17-68) años. La etiología de la cirrosis fue: alcohol (73%), virus de la hepatitis C (VHC) (34%), otra (11,4%). La función hepática fue evaluada por el estadio de Child-Pugh: A (18%), B (47%) y C (35%); media =  $8,5 \pm 1,9$  (5-13) y el índice de MELD: media =  $14,1 \pm 5,4$  (6-34). Se ha evaluado la indicación de la vacuna frente VHB y VHA mediante el estudio de los marcadores serológicos del VHB (HbsAg, anti-HBc, anti-HBs) y VHA (IgG-antiVHA), investigando su posible asociación con la edad, sexo, etiología y el estado funcional hepático.

### Resultados

El 56,2% (168 pacientes) tuvieron marcadores del VHB negativos y 131 pacientes (43,8%) presentaron algún marcador del VHB (+): HbsAg (+), 13 (4,3%); anti-HBc (+) aislado, 37 (12,4%); anti-HBs (+) aislado, 12 (4%); anti-HBc (+)/anti-HBs (+), 69 (23,1%). Tuvieron indicación de vacunación frente al VHB 205 pacientes (68,6%). La indicación de vacunación frente al VHB fue significativamente más frecuen-

te en mujeres (78,6 vs 64,7%;  $p=0,026$ ), y en VHC (-) (73,7% vs 58,4%;  $p=0,008$ ), sin observarse diferencias en función de la edad y estado funcional hepático. El 4,3% (9 de 281) presentaron IgG-antiVHA negativo y, por tanto, indicación de vacunación frente al VHA. La indicación de vacunación frente al VHA fue mayor en los pacientes más jóvenes:  $\leq 45$  años (17,5%), 46-55 (3,7%) y  $> 55$  (2,1%);  $p=0,003$ . Hubo 2 pacientes con IgG-antiVHA (-) mayores de 60 años. No se observaron diferencias en relación a las otras variables investigadas.

## Conclusiones

1. Casi el 70% de los pacientes cirróticos candidatos a TH tienen indicación de vacunación frente al VHB, siendo ésta más frecuente en las mujeres y en los VHC (-).

2. La indicación de vacunación frente al VHA en esta población es baja globalmente ( $<5\%$ ), pero alcanza una frecuencia significativa en los pacientes más jóvenes. Dado que pueden encontrarse pacientes  $>60$  años con IgG-antiVHA (-), es conveniente investigar el estado inmune frente al VHA en todos los grupos de edad.

## 13. RESPUESTA A UNA PAUTA DE VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CIRRÓTICOS CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

S. Aoufi, JM. Pascasio, A. Gash, JM. Sousa, M. Sayago, R. Perea, MT. Ferrer, M. Cabanillas, R. Valencia, C. Verdejo

HOSPITALES UNIVERSITARIOS VIRGEN DEL ROCÍO

### Introducción

Se han utilizado diferentes pautas de vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes cirróticos, generalmente con bajas tasas de respuesta.

### Objetivos

Evaluar la respuesta a una pauta de vacunación frente al VHB con cuatro dosis de 40 miligramos (mg) en los pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático (TH).

### Pacientes y métodos

Se han estudiado 146 pacientes cirróticos candidatos a TH, 97 (66,4%) hombres, de edad media =  $53,2 \pm 8,6$  (17-66) años, que han iniciado pauta de vacunación frente al VHB con 4 dosis (0, 1,2 y 6 meses) de 40 mg im. La etiología de la cirrosis fue: alcohol (74%), virus de la hepatitis C (VHC) (26%), otra (13,7%). El estadio de Child-Pugh al tiempo de la vacunación fue: A (17%), B (48%) y C (35%); media =  $8,5 \pm 1,9$  (5-13), y el índice de MELD: media =  $14 \pm 5$  (6-27). Se consideró respuesta a la vacunación cuando se obtuvo seroconversión a antiHBs ( $> 10$  mU/ml). La respuesta pudo conocerse en 101 pacientes, los cuales habían recibido: 1 dosis

(1), 2 dosis (5), 3 dosis (22) y 4 dosis (73). Se analizó la tasa de respuesta y su relación con la edad, sexo, etiología, estado funcional hepático y número de dosis recibidas. Trece pacientes sin respuesta a un primer ciclo completo de vacunación, fueron revacunados con la misma pauta.

## Resultados

La tasa de respuesta a la vacunación fue: 1 y 2 dosis (0%), 3 dosis (27,3%) y 4 dosis (27,4%), con una mediana de título de antiHBs de 55 mU/ml (12-620). Se obtuvo la respuesta a la revacunación en el 38,5%. No se observaron diferencias en la respuesta a la vacunación en relación a la edad, sexo, etiología y función hepática, si bien se observó tendencia a una mayor tasa de respuesta en los pacientes en grado A de Child-Pugh (A, 30,8%; B, 23,4%; C, 26,8%; p=ns), con VHC negativo (29,9% vs 12,5%; p=ns) y con otra etiología (35,7% vs 24,1%; p=ns).

## Conclusiones

1. La tasa de respuesta a la vacunación frente al VHB en los pacientes cirróticos evaluados para TH apenas sobrepasa el 25% de los que reciben al menos 3 dosis, sin que se haya observado mayor respuesta en los que recibieron 4 dosis.

2. No se han observado diferencias en la tasa de respuesta en relación con el estado funcional hepático ni con las otras variables analizadas.

3. La revacunación frente al VHB puede incrementar significativamente la tasa de respuesta en los pacientes cirróticos.

4. Es necesario instaurar la vacunación frente al VHB en estadios más precoces de la enfermedad.