

107 (77%) pacientes. Al comparar los pacientes en los que se consiguió RVT-12 con los que no la consiguieron se observó que en éstos existía un mayor porcentaje de fibrosis grado 4 (19 frente al 4%;  $p = 0,02$ ), mayor carga vírica basal ( $1.657.303 \pm 595.107$  frente a  $830.072 \pm 116.966$  UI/mL;  $p = 0,03$ ) y requirieron con mayor frecuencia la reducción de la dosis tanto de Pegasys® (25 frente al 7%;  $p = 0,004$ ) como de Copegus® (22 frente al 10%;  $p = 0,06$ ). Sin embargo, en el análisis multivariante, solo la disminución de la dosis de Pegasys® (0,01) y el ARN-VHC basal ( $p = 0,03$ ) presentaron un valor predictivo independiente para la RVT-12.

**Conclusiones:** Estos datos preliminares muestran que el tratamiento de los pacientes con HCC-1 con Pegasys® y Copegus® en la práctica clínica habitual consigue la RVT-12 en un porcentaje elevado de casos (77%) ( $n = 169$ ), que es bastante similar al obtenido en los estudios publicados (81%). Los pacientes que pueden mantener las dosis prescritas de Pegasys® y los que presentan una carga vírica basal más baja son los que tienen más probabilidades de respuesta.

## Cirrosis hepática

### ADMINISTRACIÓN DE ALBUMINA VS. HIDROXIELIT ALMIDÓN AL 6% EN LA PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN CIRCULATORIA (DC) Y DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA (PBE)

J. Fernández\*, M. Navasa\*, J. Turnes\*, J. García-Pagan\*, W. Jiménez\*\*, J. Bosch\* y J. Rodes\*

\*IMD Hospital Clinic. Barcelona, \*\*Laboratorio de Hormonal Hospital Clínic. Barcelona.

La administración de albúmina previene la DC y el desarrollo de insuficiencia renal (IR-PBE) en pacientes con PBE. Sin embargo, el alto coste económico de este tratamiento dificulta su empleo en numerosos países.

**Objetivos:** Determinar la eficacia del hidroxietil almidón al 6% 200/0.5 (HES), un expansor plasmático artificial más económico, en la prevención de la DC y de la IR-PBE.

**Métodos:** Estudio hemodinámico sistémico y esplácnico y determinación de los niveles plasmáticos de actividad renina plasmática, péptido natriurético atrial (PNA) y óxido nítrico al diagnóstico y tras la resolución de la infección en 22 pacientes con PBE, 11 tratados con ceftriaxona y albúmina y 11 tratados con ceftriaxona y HES a dosis convencionales (1,5 g/Kg al diagnóstico y 1 g/Kg al tercer día).

**Resultados:** Tras la resolución de la infección los pacientes que recibieron albúmina presentaron una mejoría significativa en la función circulatoria (presión arterial media: +9%,  $p = 0,06$ ; resistencias vasculares sistémicas: +19%,  $p = 0,02$ ; índice de trabajo cardíaco: +18%,  $p = 0,03$ ), un incremento significativo del PNA (+43%,  $p = 0,02$ ), una supresión del sistema renina-angiotensina (-50%,  $p = 0,02$ ) y un descenso significativo de la creatinina sérica. Ningún paciente expandido con albúmina, incluyendo 5 con insuficiencia renal al diagnóstico, desarrolló IR-PBE. La administración de HES no generó alteraciones hemodinámicas sistémicas o esplácnicas significativas, no incrementó el PNA y no desastivó los sistemas vasoactivos. Sin embargo, los niveles séricos de creatinina disminuyeron de manera significativa tras la administración de HES. De los tres pacientes con insuficiencia renal al diagnóstico que recibieron HES, uno desarrolló IR-PBE y falleció (9%).

**Conclusiones:** La albúmina es un expansor plasmático más potente y más eficaz en la prevención de la DC en pacientes con PBE. Los expansores plasmáticos artificiales podrían ser útiles en la prevención de la IR-PBE en pacientes con bajo riesgo de desarrollarla.

### DESARROLLO DE UN NUEVO MODELO EXPERIMENTAL DE CIRROSIS Y PERITONITIS BACTERIANA INDUCIDA POR LA ADMINISTRACIÓN INTRAPERITONEAL DE *E. COLI*

E. Sánchez Ardid<sup>a</sup>, M. Chiva Segura<sup>a</sup>, G. Soriano Pastor<sup>a</sup>, T. Llovet<sup>b</sup>, J.M. González<sup>c</sup>, C. Muñoz<sup>d</sup>, X. Song<sup>e</sup>, J. Such Ronda<sup>c</sup>, J. Balanzó Tintoré<sup>a</sup> y C. Guarner<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Patología Digestiva Hospital Sant Pau. Barcelona, <sup>b</sup>Microbiología Hospital de Sant Pau. Barcelona, <sup>c</sup>Hepatología Hospital General Universitario. Alicante, <sup>d</sup>Inmunología Hospital General Universitario. Barcelona, <sup>e</sup>Research and Development Centocor. Malvern (Pa).

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una frecuente y severa complicación en pacientes cirróticos con ascitis. A pesar de que el tratamiento antibiótico es efectivo, la mortalidad en pacientes cirróticos con PBE todavía es del 20-30%. No existen modelos experimentales de ratas cirróticas con peritonitis bacteriana adecuados que permitan evaluar nuevas estrategias terapéuticas para reducir la mortalidad de esta complicación.

**Objetivo:** Desarrollar un modelo experimental de rata con cirrosis con ó sin ascitis y peritonitis bacteriana inducida y evaluar la dosis de *E. Coli* que permita conseguir una mortalidad elevada a las 48 horas.

**Material y métodos:** Se incluyeron en el estudio ratas Sprague-Dawley a las que se indujo cirrosis mediante la administración por sondaje gástrico de CCl<sub>4</sub> según método previamente descrito. Las ratas con ascitis se dividieron en dos grupos de acuerdo con la administración intraperitoneal de 10<sup>8</sup> ó 10<sup>9</sup> ufc de *E. Coli* en 1 mL de agua destilada. A las ratas sin ascitis se les inyectó intraperitonealmente 30, 20 ó 10 mL de agua estéril con 10<sup>8</sup> ó 10<sup>9</sup> ufc de *E. Coli* (6 subgrupos).

**Resultados:** A todas las ratas con ascitis se les practicó una paracentesis previa a la administración de *E. Coli* cuyo cultivo fue negativo en todos los casos. La mortalidad observada en los animales con ascitis que recibieron la concentración de 10<sup>9</sup> ufc de *E. Coli* fue superior a la del grupo que recibió la dosis inferior, aunque no alcanzó significación estadística (70% vs. 30%,  $p = 0,1$ ). La mortalidad global observada en las ratas cirróticas sin ascitis que recibieron la dosis superior de *E. Coli* fue significativamente mayor a la observada con la dosis inferior (91% vs. 62,5%,  $p < 0,05$ ). En las ratas sin ascitis, el volumen de agua administrado no influyó en los porcentajes de mortalidad. Proporcionalmente, el número de ratas que fue necesario incluir en inducción de cirrosis fue significativamente menor en el modelo de cirrosis y peritonitis sin ascitis que en el modelo con ascitis ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** 1) La mortalidad de las ratas con cirrosis y peritonitis bacteriana inducida mediante la administración intraperitoneal de *E. Coli* es elevada tanto en ratas cirróticas con ascitis como en aquellas ratas cirróticas sin ascitis a las que se les administró adicionalmente agua estéril. 2) El modelo de ratas cirróticas sin ascitis permite reducir el número de animales necesarios para los estudios. Este nuevo modelo experimental de cirrosis y peritonitis bacteriana inducida permitirá evaluar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a disminuir la mortalidad por PBE en la cirrosis.

### EFEITO DE LA ADMINISTRACIÓN DE ANTI-TNFALFA Y CEFTRIAXONA SOBRE LA MORTALIDAD EN RATAS CIRRÓTICAS CON PERITONITIS BACTERIANA INDUCIDA

M. Chiva Segura<sup>a</sup>, E. Sánchez Ardid<sup>a</sup>, G. Soriano Pastor<sup>a</sup>, T. Llovet<sup>b</sup>, J.M. González<sup>c</sup>, B. Lozano<sup>c</sup>, R. Francés<sup>c</sup>, C. Muñoz<sup>d</sup>, X. Song<sup>e</sup>, J. Such Ronda<sup>c</sup>, J. Balanzó<sup>a</sup> y C. Guarner<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Patología Digestiva Hospital Sant Pau. Barcelona, <sup>b</sup>Microbiología Hospital de Sant Pau. Barcelona, <sup>c</sup>Hepatología Hospital General Universitario. Alicante, <sup>d</sup>Inmunología Hospital General Universitario. Barcelona, <sup>e</sup>Research and Development Centocor. Malvern (Pa).

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una frecuente y severa complicación en pacientes cirróticos con ascitis. A pesar de que el tratamiento antibiótico es efectivo, la mortalidad en pacientes ci-

rróticos con PBE todavía es del 20-30%. En estos pacientes el desarrollo de disfunción renal es un factor predictivo de mortalidad, probablemente relacionado con una marcada activación de la cascada de citocinas, principalmente el factor de necrosis tumoral (TNFa) y la interleucina 6 frente a la infección.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la administración de anti-TNFalfa sobre la mortalidad en ratas cirróticas con peritonitis bacteriana inducida tratadas o no con antibióticos.

**Material y métodos:** Se incluyeron en el estudio ratas Sprague-Dawley a las que se indujo cirrosis mediante la administración por sondaje gástrico de CCl<sub>4</sub> según método previamente descrito. A las 16 semanas de inducción se les injectó intraperitonealmente (i. p.) a todos los animales 20 mL de agua estéril y 10<sup>9</sup> ufc de *E. Coli* en 1mL de agua estéril para inducir la peritonitis bacteriana. Las ratas se clasificaron en 4 grupos: Grupo I (n = 12) ratas que no recibieron tratamiento, Grupo II (n = 12) ratas que recibieron ceftriaxona 100 mg/Kg subcutánea (s. c.) cada 24 horas durante 7 días iniciando la primera dosis a las 4 horas de la inyección i. p. de *E. Coli*, Grupo III (n = 12) ratas que recibieron ceftriaxona s. c. y anti-TNFalfa 15 mg/kg i. p. en dosis única junto con la primera de ceftriaxona, y Grupo IV (n = 8) ratas a las que se inyectó anti-TNFalfa i. p. (n = 8).

**Resultados:** Todos los animales que fallecieron lo hicieron en las primeras 24 h del inicio del estudio. La mortalidad de las ratas control (Grupo I) y de las que recibieron sólo anti-TNFalfa (Grupo IV) fue del 100%. La mortalidad observada en los animales que recibieron ceftriaxona (Grupo II) y en las que recibieron ceftriaxona y anti-TNFalfa (Grupo III) fue del 67% y 50%, respectivamente (p < 0,05, grupo III con respecto al grupo control). Las ratas que sobrevivieron fueron sometidas a laparotomía a los 7 días, siendo los cultivos de líquido ascítico y pleural o cepillado peritoneal positivos en una rata de cada grupo (p = NS). No se detectó translocación bacteriana a ganglios mesentéricos en ningún caso.

**Conclusiones:** La asociación de antibióticos y anti- TNFalfa puede constituir una nueva posibilidad terapéutica en pacientes cirróticos con PBE.

#### FACTORES NO INVASIVOS PREDICTIVOS DE VARICES ESOFÁGICAS Y DE HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

J.C. García-Pagan\*, C. Nicolau\*\*, R. Gilabert\*\*, A. Dell'Era\*, J.G. Abraldes\*, J. Turnes\*, C. Bru\*\*, J. Rodes\* y J. Bosch\*

\*Hepatología Hospital Clínic. Barcelona, \*\*CDI Hospital Clínic. Barcelona.

Las complicaciones de la hipertensión portal son la principal causa de muerte en pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) y aparecen cuando el gradiente de presión portal supera 12 mmHg situación que se ha definido como de hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS). El reconocer que pacientes presentan varices esofágicas (VE), y por lo tanto riesgo de presentar una hemorragia, así como aquellos que presentan un HTPCS, y que por tanto son susceptibles de desarrollar complicaciones de la hipertensión portal, ayudaría a identificar aquellos pacientes que requieren un seguimiento clínico más intensivo. El objetivo del presente estudio fue desarrollar un modelo predictivo de HTPCS y de presencia de VE utilizando parámetros no invasivos clínicos, ultrasonográficos y US-Doppler en una serie prospectiva de 76 pacientes con EHC (64 con biopsia diagnóstica de cirrosis y 12 con EHC sin cirrosis. 20 voluntarios sanos se utilizaron como controles. El estudio US-Doppler incluyó la determinación de la velocidad y flujo portal, el índice de pulsatilidad y resistencia de las arterias hepática, mesentérica y esplénica y los índices derivados de congestión y de perfusión hepática.

**Resultados:** 32 pacientes tenían VE (42%) y 45 HTPCS (59%). En el análisis de regresión logística, cuando solo se evaluaron varias clínicas, la albúmina, la presencia o antecedentes de ascitis y la presencia de arañas vasculares fueron los únicos parámetros que predecían de forma independiente la presencia de EV en la endoscopia (área

bajo la COR del modelo (ACOR): 0,87; 95% IC: 0,78-0,95). La inclusión de parámetros US-Doppler al modelo mostró al índice de pulsatilidad de la arteria hepática como un parámetro adicional predictivo de VE. El modelo combinado clínico-US-Doppler aumentaba la especificidad de un 57 a un 72% a un nivel de sensibilidad del 90%. La cifra de albúmina, ALAT, plaquetas y la esplenomegalia fueron los únicos predictores independientes de HTPCS. La capacidad discriminativa del modelo fue muy buena (ACOR: 0,97). Cuando se incluyeron variables US-Doppler en el análisis, la esplenomegalia fue sustituida del modelo por la longitud del bazo. Sin embargo, ello no ocasionó mejoría de la ACOR. Los resultados fueron similares cuando el valor umbral definiendo HTPCS se estableció en 10 mmHg.

**Conclusión:** Variables clínicas simples tienen un alto valor predictivo de presencia de varices esofágicas en pacientes con EHC. Este valor no aumenta por la US convencional pero puede incrementarse añadiendo el índice de pulsatilidad de la arteria hepática determinado por US-Doppler. Variables clínicas también permiten predecir la presencia de HTPCS y así identificar aquellos pacientes con mayor susceptibilidad para desarrollar complicaciones de la hipertensión portal.

#### HISTORIA NATURAL DE LA ASCITIS. ESTUDIO EN 246 PACIENTES CIRRÓTICOS

B. Balleste\*, S. Montoliu\*\*, M.A. Alvarez\*\*, M. Rivera\*, M. Miquel\*\*, J.A. Galeras\*, J. Santos\*\*, I. Cirera\*, R.M. Morillas\*\*, S. Coll\*, R. Solà\* y R. Planas\*\*

\*Aparato Digestivo Hospital del Mar. Barcelona, \*\*Aparato Digestivo Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Desde que en 1996 el Club Internacional de la Ascitis (CIA) publicó los criterios diagnósticos de la ascitis refractaria (AR) y del síndrome hepatorrenal (SHR) pocos estudios han evaluado la historia natural de la ascitis en series amplias de pacientes.

**Objetivos:** Estudiar la historia natural de la ascitis y sus complicaciones en una serie amplia de pacientes cirróticos, así como identificar los factores pronósticos, incluyendo el coeficiente MELD, que determinan la aparición de hiponatremia dilucional (HD), AR, SHR y la supervivencia en los pacientes cirróticos con ascitis.

**Material y métodos:** Cohorte de 246 (65% varones) pacientes cirróticos consecutivos ( $61,2 \pm 11,4$  años), seguidos durante una media de  $43 \pm 3$  meses a partir de su primera ascitis. La etiología de la cirrosis se relacionó con el VHC en 124 casos y fue alcohólica en los 122 casos restantes. A la inclusión en el estudio 26 (10,6%) pacientes pertenían al grupo A de la clasificación de Child-Pugh, 166 (67,5%) al grupo B y 54 (22%) al grupo C y el MELD medio fue de  $10,5 \pm 5,07$  puntos.

**Resultados:** Durante el seguimiento 65 (26,4%) pacientes desarrollaron HD, 29 (11,8%) desarrollaron AR (resistente a diuréticos en 3 casos e intratable por efectos secundarios de los diuréticos en 26 casos) y 22 (9%) SHR (tipo 1: 7 y tipo 2: 15). La probabilidad de desarrollar HD, AR y SHR a los 3 años de seguimiento fue del 22,5, 11 y 8,8%, respectivamente. Los factores predictivos independientes de HD fueron: edad, puntuación de Child-Pugh y recuento de plaquetas; de AR: cirrosis relacionada con el VHC y puntuación de Child-Pugh; y de SHR: edad, puntuación de Child-Pugh y creatinina sérica. Fallecieron 73 (29,7%) pacientes. La probabilidad de supervivencia y a los 3 años fue del 77,7% y los factores predictivos independientes fueron la edad y la creatinina sérica basales, así como el desarrollo de HD y de AR. La mediana de supervivencia global fue de 122 meses, y disminuyó a 55, 50, 36 y 3 meses cuando los pacientes desarrollaron SHR tipo 2, HD, AR y SHR tipo 1, respectivamente.

**Conclusiones:** 1) La supervivencia de los cirróticos con ascitis es relativamente elevada y viene condicionada por la edad y la creatinina sérica en el momento de la descompensación ascítica, así como por el desarrollo de HD y de AR. 2) La probabilidad de presentar AR y SRH es del 10% a los 3 años y la mayoría de AR son por ascitis intratable con diuréticos. 3) El índice MELD no parece útil en la evaluación pronostica a largo plazo de la cirrosis con ascitis.

### LA EXCLUSIÓN DE TUMORES SUBCAPSULARES PREVIENE LA DISEMINACIÓN PERITONEAL EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON RADIOFRECUENCIA

F. Pons Renedo\*, M. Squarcia\*\*, R. Vilana\*\*, M. Sala Llinas\*, L. Bianchi\*\*, C. Ayuso\*\*, M. Varela\*, J.M. Llovet\*, C. Brú\*\* y J. Bruix\*

\*Oncología Hepática. Hepatología Hospital Clínic. Barcelona,  
\*\*Radiología Hospital Clinic. Barcelona.

El tratamiento percutáneo mediante radiofrecuencia (RF) de los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) constituye una alternativa a la inyección de etanol. Ambas opciones poseen una elevada eficacia antitumoral en CHC de pequeño tamaño, pero la RF alcanzaría la respuesta terapéutica en menos sesiones de tratamiento y con efecto más predecible. Sin embargo, la RF se asocia a efectos secundarios más graves y además en un estudio previo se ha demostrado que en tumores subcapsulares (menos de 1cm de parénquima no tumoral entre el nódulo y el punto de entrada de la aguja en cápsula hepática) podía inducir diseminación peritoneal (Llovet et al Hepatology 2001). Este hecho motivó la exclusión de pacientes con tumores subcapsulares de tratamiento mediante RF y aconsejó no aplicar RF en pacientes en lista de espera de trasplante hepático.

**Objetivo:** El presente estudio analiza la eficacia terapéutica de la ablación percutánea mediante RF y la tasa de complicaciones (especialmente incidencia de diseminación peritoneal) en pacientes con CHC en fase inicial (únicos  $\leq 5$  cm o 3 nódulos  $\leq 3$  cm) tras excluir los tumores subcapsulares.

**Metodología:** Desde Junio-2000 se han tratado mediante RF 30 pacientes con CHC no quirúrgico (19 varones, 100% cirróticos, 83% VHC +, 70% Child-Pugh A). 22 pacientes presentaban un tumor único ( $15 \leq 3$  cm, 7 entre 3-5cm) y ocho pacientes un máximo de 3 nódulos  $\leq 3$  cm. La RF (50-80w) se efectuó mediante control eco-gráfico, hasta actuar sobre todo el volumen tumoral. La eficacia terapéutica se evaluó mediante TC helicoidal al mes del tratamiento y posterior control trimestral mediante US y TC. En caso de detectar persistencia tumoral se indicó hasta un máximo de 2 sesiones adicionales de tratamiento. Si la persistencia tumoral era de pequeño tamaño o difícil acceso el tratamiento se efectuaba mediante inyección de etanol.

**Resultados:** Los 30 pacientes han recibido un total de 44 sesiones de RF (media 1,4), que en 15 pac se han completado con inyección de etanol. El tratamiento ha requerido una media de 5,8 días (rango 1-23) de ingreso. 6 pacientes presentaron complicaciones post-tratamiento: 5 dolor intenso y un hemoperitoneo que requirió cirugía. Se registró respuesta completa (ausencia de captación en la TC helicoidal al mes) en el 77% de los pacientes (100% en CHC  $\leq 2$  cm). Tras una mediana de seguimiento de 15 meses se ha detectado recidiva tumoral en 15 pacientes: nuevos nódulos en 4 y 11 recidivas en el nódulo tratado previamente. El retratamiento indujo respuesta completa en 5 de éstos. No se ha detectado diseminación peritoneal en ninguno de los pacientes. La supervivencia a 1 y 2 años es de 96% y del 73%, respectivamente.

**Conclusiones:** El tratamiento mediante RF es altamente eficaz en pacientes con CHC en fase inicial. La exclusión de pacientes con tumores subcapsulares previene la inducción de diseminación peritoneal y por tanto la RF no se halla contraindicada en pacientes en lista de espera para trasplante hepático.

### LA NORADRENALINA INDUCE ACCIONES PROINFLAMATORIAS Y MOVILIZACIÓN DE CALCIO EN LAS CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS

P. Sancho Bru, R. Bataller, P. Ginès, J. Colmenero, V. Kurdayan, V. Arroyo y J. Rodés

Hepatología Hospital Clínic. Barcelona

**Antecedentes:** Las células hepáticas estrelladas (CEH) juegan un papel fundamental en el desarrollo de la fibrosis hepática y la hipertensión portal. En situaciones de daño tisular, las CEHs se diferencian en miofibroblastos, adquiriendo propiedades contráctiles proin-

flamatorias y profibrogénicas. El sistema nervioso simpático (SNS) está implicado en la regulación de la circulación hepática y estudios recientes sugieren que juega un papel en la fibrogénesis hepática. No obstante, se desconoce si la noradrenalina (NOR), el principal mediador del SNS, induce acciones vasoactivas e inflamatorias de las CEHs.

**Objetivos:** Investigar si la NOR induce movilización de calcio intracelular y si estimula la secreción de citoquinas proinflamatorias en las CEHs humanas.

**Métodos y resultados:** Las CEHs fueron aisladas de fragmentos de hígados humanos sanos, estudiándose en su fenotipo activado (pasos 3-5). La NOR ( $10^{-5}$  a  $10^{-7}$  M) indujo un aumento de calcio intracelular en CEHs cargadas con fluo-4. El incremento de calcio fue bloqueado por Prazosín (bloqueante de los receptores alfa-adrenérgicos) pero no por Propranolol (bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos). Los estudios de incorporación de timidina- $^3$ H demostraron que la NOR no induce respuesta proliferativa en las CEHs. La NOR estimuló la secreción celular de MCP-1, interleuquina-8 y RANTES de manera dosis dependiente determinada por ELISA. La incubación celular con Prazosín, pero no con Propranolol, bloqueó la liberación de dichas citoquinas. La NOR estimuló el factor de transcripción NF- $\kappa$ B como fue observado por estudios de *reporter gene assay* y por translocación al núcleo de la subunidad p65. Por último, la NOR indujo la unión de AP-1 al ADN (EMSA).

**Conclusiones:** La NOR tiene propiedades vasoactivas y proinflamatorias sobre las CEHs mediante su unión a los receptores alfa-adrenérgicos. Estos resultados sugieren que la NOR puede participar en hepatopatías crónicas induciendo un aumento de la resistencia vascular y de la inflamación hepática.

### PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA EN PACIENTES CIRRÓTICOS VIH+

E. Shaw Perujo\*, X. Xiol Quingles\*\*, J. Castellote Alonso\*\*, C. López Nuñez\*\*, M. Santin Cerezuelos\*, B. Verdura Pi\*\*, R. Ballester\*\*, C. Gudiol\* y G. Euba\*

\*Enfermedades Infecciosas Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet,  
\*\*Aparato Digestivo Hospital de Bellvitge. L'Hospitales.

Las complicaciones de la cirrosis hepática son una de las causas más frecuentes de mortalidad de los pacientes VIH+. Para conocer las características de la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) en pacientes VIH+, se han estudiado todos los casos diagnosticados de PBE desde 1991 hasta 2002, comparándose las características clínicas, analíticas, bacteriológicas y la mortalidad con un grupo control formado por cirróticos no VIH que hubieran presentado un episodio de PBE en el mismo mes y año. Se han detectado 33 pacientes HIV+ que presentaron 48 episodios de PBE y 33 controles que presentaron 45. Los pacientes eran similares en cuanto a sexo, enolismo, adquisición intrahospitalaria y gravedad de la hepatopatía. Sin embargo, los pacientes HIV eran de menor edad (36 vs 61 a,  $p < 0,001$ ) y tenían más incidencia de VHC (90 vs 30%,  $p < 0,001$ ). Los episodios de los pacientes VIH tuvieron el mismo grado de insuficiencia renal al inicio de la infección, mayor incidencia de hemocultivos positivos (62% vs 35%,  $p = 0,01$ ) y se aisló con mayor frecuencia neumococo como germe causal (16% vs 2%,  $p = 0,01$ ), aunque el germe más frecuentemente aislado en ambos grupos fue *Escherichia coli*. La mortalidad actuarial fue superior en el grupo HIV+: 36% vs. 12% a los 30 días ( $p = < 0,001$  log rank). La presencia de insuficiencia renal al inicio de la infección y de VIH+ fueron los factores que influyeron en la mortalidad a corto plazo en el análisis multivariante. En los pacientes HIV+, ninguno falleció por infecciones oportunistas a pesar de que 20 tenían CD4 inferiores a 200clas/ml, y el 66% lo hizo por complicaciones relacionadas con la hepatopatía; el único factor que influyó en la mortalidad inmediata fue la IR y no influyeron ni la cifra de CD4 ni la presencia de SIDA.

**Conclusiones:** La PBE de los pacientes VIH+ está producida más frecuentemente por neumococo, se acompaña de más hemocultivos positivos y comporta mayor mortalidad que en el grupo no VIH. La mortalidad a corto plazo viene dada por la función renal y no influye su estado inmunológico.

**PREDICTORES DE EXCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR. BASE RACIONAL PARA ESTABLECER PRIORIDAD EN LISTA**

M. Sala<sup>a</sup>, J.M. Llovet<sup>a</sup>, J. Fuster<sup>b</sup>, M. Navasa<sup>a</sup>, F. Pons<sup>a</sup>, M. Varela<sup>a</sup>, M. Solé<sup>c</sup>, C. Ayuso<sup>d</sup>, A. Rimola<sup>a</sup>, J.C. García-Valdecasas<sup>b</sup> y J. Bruix<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Oncología Hepática, Unidad de Hepatología, IMD IDIBAPS. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona, <sup>b</sup>Cirugía General y Digestiva, IMD IDIBAPS. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona, <sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica IDIBAPS. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona, <sup>d</sup>Servicio de Radiología, CDI IDIBAPS. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

El trasplante hepático (TOH) es un excelente tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC). Sin embargo, la supervivencia está limitada por las exclusiones (20-30%) en lista por progresión tumoral.

**Objetivo:** identificar predictores de exclusión y de supervivencia en pacientes con CHC candidatos a TOH que permita dar una base racional para establecer prioridad en lista y/o recomendar trasplante de donante vivo (THDV), y mejorar la supervivencia según intención de tratamiento.

**Métodos:** Entre marzo 1989 y junio 2002, 201 pacientes cirróticos con CHC ( $\leq 5$  cm o 3 nódulos  $\leq 3$  cm) se incluyeron en lista de TOH. La indicación principal fue CHC (n = 139), y CHC coincidental (n = 62). Se excluyeron los CHC incidentales (n = 21) y los THDV (n = 10) de este período. No se estableció prioridad en lista, por lo que fueron trasplantados en orden cronológico (tiempo en lista:  $5,1 \pm 1$  m, rango 0,03-16,3m). 37 pacientes recibieron tratamiento adyuvante. La exclusión de la lista por progresión tumoral se decidió por detección de invasión vascular, diseminación extrahepática, o progresión tumoral incontrolable sintomática.

**Resultados:** 172 pacientes fueron trasplantados y 29 fueron excluidos de la lista (20 progresión tumoral, 9 insuficiencia hepática). Tras una mediana de seguimiento de 37 meses, 79 pacientes fallecieron, siendo la supervivencia según intención de tratamiento a los 1,3, y 5 años del 80%, 68% y 62%, respectivamente. El único predictor independiente de supervivencia fue la exclusión en lista ( $p = 0,0001$ , OR: 0,081, 95% CI: 0,045-0,143). La probabilidad de exclusión fue de 5%, 14%, 29% a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. Los predictores independientes de exclusión por progresión tumoral fueron: crecimiento tumoral (aumento del 50% del diámetro basal del nódulo principal a los 6 meses) ( $p = 0,001$ ), fracaso del tratamiento adyuvante ( $p = 0,013$ ) y niveles basales de AFP > 200 ng/mL ( $p = 0,002$ ). Estas variables identifican pacientes con alto riesgo de exclusión (AFP > 200 ng/mL y/o tumor agresivo) que presentan una probabilidad anual de exclusión del 52%, y pacientes con bajo riesgo (ninguno de los factores; 3% de exclusión) ( $p = 0,00001$ ). En pacientes trasplantados la supervivencia fue del 89%, 79% y 71% a 1,3 y 5 años siendo el único predictor independiente la invasión vascular macroscópica ( $p = 0,0003$ ). 10 pacientes (6%) presentaron recidiva, que se asoció a la presencia de invasión vascular microscópica ( $p = 0,043$ ).

**Conclusión:** La exclusión en lista limita la eficacia del TOH en pacientes con CHC. Los pacientes con alto riesgo de exclusión son aquellos con tumores agresivos (crecimiento significativo del tumor/fracaso tratamiento) o con valores basales de AFP > 200 ng/mL. Estos parámetros deberían utilizarse para establecer prioridad en lista y/o identificar los mejores candidatos a THDV.

**REDUCCIÓN FARMACOLÓGICA DE LA PRESIÓN PORTAL Y RIESGO A LARGO PLAZO DE PRESENTAR UN PRIMER EPISODIO DE HEMORRAGIA POR VARICES ESOFÁGICAS**

J. Turnes, J.C. García-Pagan, J.G. Abraldes, A. Dell'Era, M. Guerra, J. Bosch y J. Rodes  
*Hepatología Hospital Clínic. Barcelona.*

Los beta-bloqueantes no selectivos constituyen el tratamiento de elección en la prevención primaria de la hemorragia por varices

esofágicas en pacientes con cirrosis hepática. Resultados previos han mostrado que una reducción farmacológica del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) de un 20% respecto a los valores basales o hasta 12 mmHg, se asocia a un riesgo muy bajo de presentar una primera hemorragia por varices esofágicas a corto plazo. Sin embargo, no se sabe si los efectos protectores de esta reducción de la presión portal se mantienen en el seguimiento a largo plazo. El propósito del estudio fue evaluar si la reducción efectiva de la presión portal se asociaba con una disminución del riesgo de presentar un primer episodio de hemorragia por varices esofágicas, así como otras complicaciones derivadas de la hipertensión portal en una serie de pacientes con un largo seguimiento clínico.

**Métodos:** 71 pacientes cirróticos con varices esofágicas y sin episodios previos de hemorragia por varices que tenían dos medidas del GPVH, basal y bajo tratamiento farmacológico con propranolol  $\pm$  mononitrato de isosorbide, fueron evaluados retrospectivamente. Los pacientes fueron seguidos durante un periodo de tiempo de hasta 8 años. La supervivencia y el riesgo de desarrollar complicaciones derivadas de la hipertensión portal fue comparado entre los pacientes respondedores (disminución del GPVH hasta 12 mmHg o reducción mayor del 20% respecto a los valores basales) y no respondedores.

**Resultados:** el seguimiento medio fue de  $67 \pm 32$  meses. 46 pacientes fueron no respondedores y 25 respondedores. No se encontraron diferencias en los parámetros clínicos, analíticos, endoscópicos o ecográficos entre los dos grupos de pacientes. La probabilidad actuarial a 8 años de presentar una primera hemorragia por varices fue mayor en el grupo de no respondedores que en el de respondedores (55% vs. 10% respectivamente,  $p = 0,03$ ). En el análisis multivariado, la ausencia de respuesta hemodinámica y el recuento de plaqueas fueron factores predictivos independientes de hemorragia. Por otro lado, la reducción de la presión portal también fue un factor predictivo independiente del riesgo de desarrollar peritonitis bacteriana espontánea (PBE) o bacteriemia. No existieron diferencias en la supervivencia a 8 años entre los dos grupos (66% en respondedores vs. 44% en no respondedores;  $p > 0,05$ ). El hepatocarcinoma fue la principal causa de muerte en ambos grupos (2/9 muertes en respondedores vs. 7/18 en no respondedores).

**Conclusiones:** En los pacientes cirróticos que reciben tratamiento farmacológico de modo continuado para la prevención de la hemorragia por varices, una disminución del GPVH hasta 12mmHg o reducción mayor 20% respecto a los valores basales, se asocia con una reducción significativa en el riesgo de presentar una primera hemorragia en el seguimiento a largo plazo. La reducción del GPVH también se correlaciona con un menor riesgo de desarrollar PBE o bacteriemia.

**SÍNDROME HEPATORENAL INDUCIDO POR INFECCIONES BACTERIANAS DISTINTAS DE LA PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA EN PACIENTES CON CIRROSIS. ESTUDIO PROSPECTIVO.**

C. Terra\*, M. Guevara\*, T. Restuccia\*, A. Torre\*, R. Gilabert\*\*, C. Alessandria\*, M. Navasa\*, J. Fernández\*, P. Ginès\* y V. Arroyo\*

\*Unidad de Hígado Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona,

\*\*Servicio de Radiología Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Es bien conocido que la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) induce una disfunción circulatoria intensa que puede desencadenar la aparición de insuficiencia renal en los pacientes con cirrosis. Dicha insuficiencia renal tiene las mismas características que el síndrome hepatorenal, se asocia a un mal pronóstico y puede prevenirse mediante la administración de albúmina. Se desconoce si otras infecciones bacterianas representan un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal. El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia y características de la insuficiencia renal en pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas, excluyendo la PBE, así como su impacto sobre la evolución de la enfermedad. Se incluyeron de forma prospectiva 110 pacientes con cirrosis que presentaban una infección con criterios de

síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en ausencia de shock séptico. Treinta y uno de los 110 pacientes (28%) presentaron insuficiencia renal (aumento del 50% de la creatinina sérica previa a la infección con un valor final  $> 1,5$  mg/dl). En 20 pacientes (18%) la insuficiencia renal fue transitoria y en 11 (10%) persistente. La insuficiencia renal se caracterizó por una intensa vasoconstricción renal (índice de resistencia intrarrenal estimado por Doppler  $0,83 \pm 0,09$ ), reducción de la presión arterial media e importante activación de los sistemas vasoconstrictores endógenos, en especial el sistema-renina-angiotensina y nervioso simpático. Estos parámetros fueron similares a los obtenidos en un grupo de pacientes con síndrome hepatorenal ( $n = 11$ ), sin causa desencadenante conocida, estudiados de forma simultánea. En el análisis multivariado sólo el desarrollo de insuficiencia renal y la puntuación de Child-Pugh fueron factores predictivos independientes de mal pronóstico. La probabilidad de supervivencia a los 3 meses de la infección en los pacientes con insuficiencia renal fue de 41% marcadamente inferior al 88% ( $p < 0,0001$ ) de los pacientes con infección sin insuficiencia renal y sin diferencia con respecto a la de los pacientes con síndrome hepatorenal (18%,  $p = 0,61$ ). De entre los pacientes con insuficiencia renal el peor pronóstico correspondió a los pacientes con insuficiencia renal persistente (probabilidad de supervivencia a los 3 meses de 9% en comparación con el 59% de los pacientes con insuficiencia renal transitoria,  $p = 0,0001$ ). Estos resultados indican que el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas, distintas de la PBE, asociadas a signos de respuesta inflamatoria sistémica, es muy frecuente. La patogenia y el curso clínico son similares a la insuficiencia renal que ocurre en el contexto de la peritonitis bacteriana espontánea y al síndrome hepatorenal. El mal pronóstico de esta complicación obliga a considerar a los pacientes como candidatos a trasplante hepático y a diseñar estrategias terapéuticas para su prevención y/o tratamiento.

#### TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

X. Xiol, A. Rafecas, G. Rufi, J. Castellote, J. Fabregat, N. Chahri, J. Gornals, C. Baliellas y J. Figueiras

Unidad de Trasplante Hepático Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet.

La infección por el VIH era considerada una contraindicación absoluta para el trasplante hepático (THO). Sin embargo, al mejorar con el tratamiento antirretroviral el pronóstico de la infección por el VIH, muchos de estos pacientes fallecen por una enfermedad hepática avanzada. Por ello se ha iniciado un programa piloto de THO en pacientes VIH+. A partir de enero de 2002, 4 pacientes infectados por el VIH, recibieron un THO en nuestro centro. Los cuatro eran varones ex-ADVP, tenían cirrosis hepática VHC+ sin enolismo activo de por lo menos 1 año. El trasplante fue por ascitis y mala función hepática en 3 casos, y hepatocarcinoma en uno. Tres tenían 36 años y uno 45. La duración de la infección por el VIH oscilaba entre 15 meses y 13 años. Los genotipos del VHC eran: 1b en tres casos y 4 en el otro. Todos los pacientes recibían tratamiento antirretroviral, sus niveles de CD4 eran superiores a 200 células/ul y la carga viral era indetectable. El seguimiento después del THO ha sido de 22, 15, 10 y 4 meses. La inmunosupresión consistió en basiliximab y ciclosporina, sin corticoides. Hubo un episodio de rechazo agudo que se resolvió con bolus de corticoides y ninguno ha presentado infecciones oportunistas. Los cuatro pacientes han presentado recidiva del virus C. El primero (genotipo 4) presenta una recidiva histológicamente muy leve y no ha recibido tratamiento. El segundo y el tercero actualmente reciben tratamiento con interferón y ribavirina, uno ha completado 6 meses de tratamiento y ha negativizado el RNA del VHC. El último ha presentado la recidiva recientemente. Ninguno ha presentado problemas relacionados con la infección por el VIH ni con el tratamiento antirretroviral.

**Conclusión:** Los pacientes cirróticos VIH positivo presentan una evolución a corto plazo tras el trasplante hepático similar a la de los pacientes VIH negativo. Los pacientes infectados por el VIH con enfermedad hepática terminal y en condiciones de estabilidad (CD4  $> 200$  y carga viral indetectable) no deberían ser excluidos de la posibilidad de recibir un trasplante hepático.

#### TRASPLANTE HEPÁTICO POST RESECCIÓN QUIRÚRGICA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR. INDICACIÓN BASADA EN RIESGO ELEVADO DE RECIDIVA.

M. Sala<sup>a</sup>, J.M. Llovet<sup>a</sup>, J. Fuster<sup>b</sup>, J.C. García-Valdecasas<sup>b</sup>, M. Navasa<sup>a</sup>, M. Varela<sup>a</sup>, M. Solé<sup>c</sup>, A. Rimola<sup>a</sup> y J. Brux<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Oncología Hepática, Unidad de Hepatología, IMD IDIBAPS. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona, <sup>b</sup>Cirugía General y Digestiva, IMD IDIBAPS. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona, <sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica IDIBAPS. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona

La resección quirúrgica del carcinoma hepatocelular (CHC) proporciona una supervivencia a los 5 años  $> 70\%$  en pacientes bien seleccionados (bilirrubina normal, ausencia de hipertensión portal significativa (HVPG  $< 10$  mmHg)). Sin embargo, la elevada incidencia de recidiva empeora los resultados obtenidos a largo plazo. El trasplante hepático (TOH) ofrece una supervivencia similar pero con una menor tasa de recidiva. En algunos pacientes con recidiva post resección quirúrgica puede indicarse TOH, pero sólo será posible realizarlo en tumores metacrónicos, ya que aquellos que procedan de una diseminación tumoral habitualmente se detectarán en una fase avanzada. Dado que el elevado riesgo de recidiva se puede establecer por la presencia de invasión vascular o nódulos satélites en la pieza de resección, en nuestro grupo se decidió proponer TOH en aquellos pacientes tratados inicialmente con resección quirúrgica en los que se detecta este patrón anatómico patológico de riesgo.

**Resultados:** Entre enero de 1995 y agosto 2002 se evaluaron 1.415 pacientes con CHC. La resección quirúrgica se indicó a 65 pacientes, pero sólo 16 (25%) (todos cirróticos, 13 VHC+) eran candidatos óptimos para resección (1<sup>a</sup> opción) y TOH (edad  $\leq 65$  años sin enfermedades graves asociadas). Siete pacientes mostraron invasión vascular microscópica y/o nódulos adicionales en el estudio anatómico-patológico, por lo que se les ofreció TOH a pesar de no demostrarse enfermedad neoplásica residual. Dos pacientes lo rechazaron, desarrollando durante el seguimiento posterior un CHC multinodular. Los 5 pacientes restantes se incluyeron en lista de trasplante (tiempo medio desde resección al TOH: 13 m). Se identificó tumor residual en el explante de todos los pacientes excepto uno (75%). Uno de los pacientes desarrolló diseminación extrahepática tras el TOH, falleciendo a los 4 m. Ningún otro paciente presentó recidiva (media de seguimiento 42 m). Únicamente 2 de los 9 pacientes sin factores de riesgo anatomo-patológico desarrollaron un CHC. Uno de ellos presentó un CHC multinodular que no permitía el TOH mientras que otro fue diagnosticado de un CHC único a los 18 meses tras la resección, realizándose TOH.

**Conclusión:** Los parámetros anatómo-patológicos obtenidos tras la resección del CHC, permiten identificar a los pacientes con un mayor riesgo de recidiva y por tanto incluirlos en la lista de TOH a pesar de no existir enfermedad residual. La aplicación de esta estrategia contribuirá a mejorar los resultados a largo plazo de los pacientes sometidos a resección quirúrgica y evitar o retrasar el TOH en los pacientes que presentan un bajo riesgo de recidiva.

## Patología pancreática

#### EFEKTOS DE ICI 192605 (ANTAGONISTA DE RECEPTORES DE TROMBOXANO A2) Y DE ANTIOXIDANTES EN LA DISFUNCIÓN RENAL INDUCIDA POR PANCREATITIS AGUDA

J.A. Gómez Valero, X. Molero Richard, A. Alonso Rodríguez y J.R. Malagelada Benaprés

Aparell Digestiu Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

La función renal puede deteriorarse en el curso de una pancreatitis aguda y puede significar el inicio de fallo multiorgánico. Ningún tratamiento específico se ha demostrado efectivo en prevenir la insuficiencia renal asociada a una pancreatitis aguda, con excepción