

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

XXIII Congreso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH)

Bilbao, 5-7 de octubre de 2011

Comunicaciones orales I

O-1. ESTUDIO PROSPECTIVO Y ALEATORIZADO SOBRE EL USO DE TUBO DE KEHR EN TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO DE DONANTE CADÁVER

R. López Andújar^a, F. Vergara^a, E. Montalvá^a, A. Frangi^a, F. San Juan^a, A. Moya^a, M. de Juan^a, J.J. Vila^a, E. Pareja^a, M. Berenguer^b, A. Rubín^b, V. Aguilera^b, M. Prieto^b, V. Ibáñez^a y J. Mir^a

^aUnidad de Cirugía HPB y Trasplante. Servicio de Cirugía General y Digestiva. ^bUnidad de Hepatología. Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

Objetivos: Comparar la tasa de complicaciones biliares, su gravedad y el momento de su aparición en trasplantados hepáticos con coledococoledocostomía término-terminal con y sin tubo de Kehr.

Material y métodos: Estudio prospectivo y aleatorizado, realizado entre mayo de 2008 y julio de 2010 en el Hospital Universitario La Fe, con 200 receptores de trasplante hepático asignados a dos grupos: con (CK) y sin tubo de Kehr (SK). Criterios de inclusión: adultos > 18 años y receptores de un injerto hepático completo de donante cadáver. Criterios de exclusión: retrasplante, colangitis esclerosante primaria, fallo hepático fulminante, trasplante múltiple de órganos, necesidad técnica de hepaticoyeyunostomía, diferencia de calibres de colédocos mayor del doble. El tubo de Kehr se cerró al 7.^º día y se retiró al 3^{er} mes, previa colangiografía. Complicaciones recogidas según la clasificación de Clavien-Dindo. Media de seguimiento: 22,5 meses (6-35).

Resultados: El análisis final se realizó sobre 187 pacientes: 95 (CK) y 92 (SK). No existen diferencias entre ambos grupos en cuanto a las variables de los donantes, las de los receptores y las de la técnica quirúrgica. La tasa de complicaciones fue del 25,5% (CK) frente al 19,6% (SK) ($p = 0,35$). La tasa de estenosis fue del 8% (2% CK frente a 14% SK). La tasa de fugas biliares fue del 4% (4,2% CK frente a 3,2% SK). Según su gravedad (clasificación de Clavien-Dindo), en el grupo CK se observó que el 66,7% de complicaciones fueron tipo I y II, mientras que en el grupo SK, el 94% fueron IIIa y IIIb ($p < 0,0001$). La tasa de complicaciones relacionadas con el tubo de Kehr fue del 28%. En el grupo CK, la mayoría de complicaciones ocurrieron en los primeros 4 meses. En el grupo SK fueron más tardías, alrededor de los 12 primeros meses.

Conclusión: Aunque las anastomosis biliares con Kehr tienen una tasa mayor de complicaciones y de aparición más temprana, son de menor gravedad y de tratamiento menos agresivo.

O-2. PRÓTESIS METÁLICAS CUBIERTAS FREnte A PRÓTESIS PLÁSTICAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS PROBLEMAS BILIARES POSTTRASPLANTE HEPÁTICO

F. García Pajares^a, C. de la Serna Higuera^b, M. Pérez-Miranda Castillo^b, C. Almohalla^a, L. Sancho del Val^a, R. Ruiz Zorrilla^a, I. Peñas Herrero^a, R. Sánchez Ocaña^a, B. Pérez Saborido^c, G. Sánchez Antolín^a y A. Caro Patón^a

^aUnidad de Hepatología. Unidad de Trasplante Hepático.

^bUnidad de Endoscopias. Servicio de Aparato Digestivo. ^cServicio de Cirugía General. Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

Introducción: Las complicaciones biliares son una importante causa de morbilidad tras el trasplante hepático (TOH) y el tratamiento endoscópico es seguro y eficaz. Las prótesis metálicas cubiertas (PMC) pueden ser una alternativa al recambio periódico de prótesis plásticas (PP).

Objetivos: Comparar los resultados entre un grupo de pacientes con problema biliar posTOH tratados mediante recambios con PP con un grupo de pacientes tratados con PMC.

Métodos: Comparamos 30 pacientes con problema biliar tratados con PP desde 2002 hasta 2006, con un grupo de 30 pacientes tratados con PMC desde 2007 hasta 2011. Todas las CPRE fueron realizadas por dos endoscopistas expertos en endoscopia avanzada. Se compararon resultados, complicaciones y eficacia.

Resultados: En los 30 pacientes con PP, 20 tenían estenosis, 5 fuga, 5 estenosis y fuga mientras en el grupo tratado con PMC fueron 25, 2 y 3, respectivamente. Se colocó de 1 a 3 PP en cada paciente del grupo PP y 1 en el grupo PMC. Veintiocho de los 30 pacientes con PMC tuvieron previamente PP. El seguimiento mostró en ambos grupos normalización de analítica hepática. Las complicaciones en el grupo de PP fueron una perforación que no precisó cirugía y una sepsis biliar, resuelta con antibióticos. En el grupo PMC 4 pacientes experimentaron dolor intenso tras inserción del stent. En 6 hubo migración y en 2 incrustación, todo ello resuelto endoscópicamente sin problemas. No hubo ninguna complicación grave. En el grupo PP, 2 pacientes precisaron tratamiento quirúrgico (hepaticoyeyunostomía), mientras que en el PMC ninguno. El

tiempo de tratamiento con recambios de PP fue superior al de PMC.

Conclusión: La CPRE es una técnica segura y eficaz en el manejo de las complicaciones biliares del TOH con un mínimo porcentaje de complicaciones. Las PMC parecen ser en el momento actual el tratamiento de elección relegando el uso de PP al posttrasplante inmediato.

O-3. MATRICES HEPÁTICAS BIOARTIFICIALES: DESARROLLO Y RESULTADOS PRELIMINARES DE UN MODELO DE DESCELULARIZACIÓN

L. Rodríguez-Bachiller Villaronga, B. Díaz-Zorita Aguilar, E. Velasco Sánchez, L. Gómez Lanz, J.F. del Cañizo López, J. Vaquero Martín, R. Bañares Cañizares, J. Pérez-Ferreiro Pérez y J.L. García Sabrido

Cirugía General y Trasplante Hepático. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Objetivos: Planteamos el desarrollo de un modelo experimental reproducible para la obtención de matrices biológicas a partir de órganos sólidos de grandes mamíferos, basado en experiencias previas publicadas en animales pequeños, con el objeto de utilizarlas como base para la creación de órganos bioartificiales funcionantes mediante la recelularización posterior de las mismas, y exportar el modelo al humano. Proponemos la utilización de un sistema de perfusión de órgano aislado controlado por presión con monitorización continua, utilizando una solución detergente que ya ha demostrado su eficacia en trabajos previos. Se pretende la obtención de 20 especímenes.

Métodos: Se extrajeron 20 especímenes de hígado porcino, mediante técnica de extracción multiorgánica similar a la empleada en la donación cadavérica humana, con infusión hipotérmica de solución de preservación por vía portal y arterial. Tras preparación en banco, cada órgano se conectó al sistema de perfusión controlada, con software desarrollado en nuestro centro, y se inició una perfusión continua de solución detergente basada en SDS durante 24h. Una vez finalizado el proceso de descelularización, se comprobó la integridad macroscópica de los sistemas arterial, portal, biliar y venoso mediante radioscopy. Se realizó un examen histológico mediante microscopía electrónica y convencional con técnicas de inmunofluorescencia, así como determinación cuantitativa del residuo de DNA como control de calidad.

Resultados: Tras una experiencia preliminar con tres órganos, fuimos capaces de establecer los parámetros necesarios para el desarrollo del modelo de descelularización, con el que realizamos las 17 experiencias posteriores. Los 20 especímenes de hígado porcino quedaron completamente acelulares, con la anatomía macroscópica conservada así como la matriz extracelular a nivel microscópico, niveles de DNA residual menor del 2%, y de manera uniforme y comparable en todos ellos.

Conclusión: Hemos desarrollado un modelo reproducible para la descelularización de órganos de grandes mamíferos, lo que constituye un primer paso para la creación de órganos bioartificiales aptos para el trasplante en humanos.

O-4. COLANGIOPAPILOMA INTRAHEPÁTICO (CC-I) EN PACIENTES TRASPLANTADOS POR HEPATOCARCINOMA (HCC). ¿SE DEBERÍA INCLUIR COMO INDICACIÓN DE TRASPLANTE HEPÁTICO (TH)?

G. Sapisochin^a, J.M. Asencio^a, C. Dopazo^a, R. Rodríguez^a, I. Bilbao^a, L. Castells^b, I. Campos^b, J.L. Lázaro^a, M. Caralt^a, H. Allende^c y R. Charco^a

^aServicio de Cirugía HBP y Trasplantes. ^bDepartamento de Hepatología. Servicio de Medicina Interna. ^cDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Introducción: Los CC-I y hepatocolangiocarcinomas (HCC-CC) se están diagnosticando cada vez más en el explante de pacientes TH por HCC. Los HCC-CC han sido recientemente descritos como contraindicación para TH.

Objetivos: Analizar la supervivencia y recidiva de pacientes TH por HCC diagnosticados de CC-I aislado en el explante.

Material y métodos: Enero de 2000-diciembre 2009, 151 TH por HCC. Seis (3%) diagnosticados de CC-I (Grupo CC-I). Solo 1 CC-I incidental. Los pacientes con CC-I fueron comparados con aquellos con HCC (Grupo HCC). Seguimiento mínimo de 12 meses. Mediana de seguimiento 60 meses (r: 6-135).

Resultados: No existieron diferencias en las características preoperatorias entre el grupo HCC y el CC-I excepto el VHC, 73 frente a 17%; p = 0,004 y número de tumores 1,33 ± 0,61 frente a 1; p = 0,0001. En cuanto a las características del explante, tanto la invasión micro como macrovascular fueron mayores en el grupo HCC: 20 frente a 0% y 8,3 frente a 0%, aunque sin diferencias significativas. Tanto la satelitosis como el número de tumores en el explante fueron mayores en el grupo HCC: 29,9 frente a 0%; p = 0,04 y 2,06 ± 1,3 frente a 1; p = 0,0001, respectivamente. La supervivencia a 1, 3 y 5 años fue del 95, 79 y 75% en el grupo HCC frente al 83, 83 y 83% en los CC-I; p = ns. La recidiva tumoral fue de 19,3% (grupo HCC) frente a 0% (grupo CC-I). El riesgo de recidiva tumoral a 1, 3 y 5 años fue del 7, 13 y 21% en el grupo HCC frente al 0% en los CC-I; p = ns. En el análisis multivariante la invasión microvascular y el número de tumores en la pieza de explante aparecieron como factores de riesgo de recidiva. Interesantemente, el CC-I no apareció como factor de riesgo.

Conclusión: Los pacientes con CC-I aislados y únicos < 5 cm tienen un buen pronóstico. Aunque esto es una cohorte con un número muy reducido de pacientes, se podría plantear si se debe trasplantar a estos enfermos.

O-5. NEOPLASIAS CUTÁNEAS DE REPETICIÓN TRAS TRASPLANTE HEPÁTICO

J.I. Herrero^a, A. España^b, D. D'Avola^a, F. Pardo^c, F. Rotellar^c, M. Iñarrairaegui^a, B. Sangro^a, P. Martí^c y J. Quiroga^a

^aUnidad de Hepatología. CIBERehd. ^bServicio de Dermatología.

^cServicio de Cirugía. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Introducción: La inmunosupresión favorece el desarrollo de neoplasias cutáneas tras el trasplante hepático (TH). Aunque no suponen una causa frecuente de mortalidad, algunos tumores desarrollan tumores cutáneos de repetición.

Objetivos: Estudiar la incidencia de tumores cutáneos de repetición y sus factores de riesgo.

Pacientes y métodos: Se estudió el riesgo de desarrollar neoplasias cutáneas en 312 pacientes con un seguimiento post-TH mayor de 1 año. Se analizaron los siguientes factores: edad, sexo, tabaco, alcohol, indicación de TH, inmunosupresión.

Resultados: Cincuenta y nueve pacientes desarrollaron al menos un tumor cutáneo. Se diagnosticaron 133 tumores (69 carcinomas basocelulares y 64 espinocelulares). Veinticinco pacientes tuvieron posteriormente nuevos carcinomas cutáneos. El riesgo a 5 y 10 años de tener un cáncer cutáneo fue del 15 y el 22,4%, respectivamente y el de tener más de un cáncer cutáneo del 2,6 y el 10,2%. Se asociaron a un mayor riesgo de tener varios tumores cutáneos una edad mayor de 60 años (p = 0,004) y el diagnóstico de hepatocarcinoma previo al trasplante (p = 0,034). A los 5 años de tener un tumor cutáneo, un 47,5% de los pacientes habían desarrollado un segundo tumor.

Conclusión: Existe una elevada proporción de pacientes trasplantados que desarrollan neoplasias cutáneas de repetición, sobre todo los pacientes de mayor edad y los trasplantados por hepatocarcinoma.

O-6. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO GENÉTICO LEU412PHE DE TLR3 SOBRE LA INCIDENCIA DE RECHAZO AGUDO EN RECEPTORES HEPÁTICOS POR CIRROSIS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

M.J. Cidores, I. Baños, A. Noblejas, S. Rosado, R. Castejón y V. Cuervas-Mons

Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. España.

Objetivo: Evaluar la influencia de varios polimorfismos genéticos de los receptores Toll-like (TLR) en la incidencia de rechazo agudo y en la gravedad de la recidiva viral en pacientes con trasplante hepático por cirrosis VHC.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente 100 receptores adultos (71 varones; mediana de edad = 53 años) que recibieron un primer trasplante hepático por cirrosis VHC en nuestro centro entre los años 1998-2008. La inmunosupresión inicial postrasplante consistió en inhibidores de calcineurina asociados a esteroides, micofenolato de mofetilo y/o anticuerpos anti-IL2. Se analizaron los polimorfismos TLR1 Ile602Ser, TLR2 Arg753Gln, TLR3 Leu412Phe, TLR4 Asp299Gly y Thr399Ile, TLR5 Arg392Stop, TLR6 Ser249Pro, TLR7 Glu11Leu, TLR8 Met1Val y TLR9 -1237C/T y -1486C/T mediante PCR a tiempo real y análisis de las curvas de fusión. Se compararon las frecuencias alélicas y genotípicas entre los receptores hepáticos con/sin evidencia histológica de rechazo agudo en los 3 primeros meses postrasplante, y con/sin recidiva grave (fibrosis grado 3-4 según la escala de Knodell en los cinco primeros años postrasplante).

Resultados: El alelo mutado (T) del polimorfismo Leu412Phe de TLR3 fue más frecuente en los pacientes que no desarrollaron rechazo agudo ($p = 0,022$) y el genotipo TT fue factor protector de rechazo comparado con los pacientes con el genotipo primitivo CC (OR: 0,1, IC95%, 0,01-0,86; $p = 0,017$), independientemente del tratamiento inmunosupresor. Los pacientes con recidiva viral grave presentaron una mayor frecuencia del alelo TLR9 -1486T ($p = 0,025$) y del genotipo TT ($p = 0,08$) que los pacientes con recidiva no grave.

Conclusión: Nuestros resultados preliminares sugieren que la respuesta inmune innata tiene un importante papel en la incidencia de rechazo agudo, y posiblemente en la gravedad de la recidiva del VHC en pacientes transplantados por cirrosis VHC. La validación de estos resultados en otras cohortes de pacientes transplantados, con y sin etiología VHC, podría tener una importante implicación en el manejo de dichos pacientes.

O-7. IMPACTO DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE MDR1 Y CYP3A5 SOBRE LOS REQUERIMIENTOS DE DOSIS DE TACROLIMUS Y EL RECHAZO AGUDO EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

J.M. Álamo^a, M.A. Gómez Bravo^a, M. Brunet^b, M. Salcedo^c, C. Fondevila^d, F. Suárez^e, J. Castellote^f, S. Rufián^g, J.A. Pons^h, I. Bilbaoⁱ y E. Torrademe^b

^aCirugía Digestiva y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. ^bLaboratorio de Farmacología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España. ^cDepartamento de Hepatología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

^dDepartamento de Cirugía. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España. ^eHepatología. CHU A Coruña. España. ^fDepartamento de Cirugía. Hospital de Bellvitge. Barcelona. España. ^gDepartamento de Cirugía. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España. ^hServicio de Cirugía. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. España. ⁱServicio de Cirugía Digestiva. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Tacrolimus, sustrato metabólico de CYP3A4 y CYP3A5, se transporta mediante la glicoproteína-P (MDR1). Este estudio evalúa la asociación entre los polimorfismos de CYP3A5 y MDR1 con la exposición de tacrolimus, los requisitos de dosis, y el rechazo, como

resultado de la infra-inmunosupresión relacionada con el genotipo. Mediante RT-PCR, genotipamos los alelos CYP3A5 6986A>G, MDR1 1236C>T, MDR1 2677G>A/T, y MDR1 3435C>T de 98 adultos caucásicos receptores de trasplante hepático (24 mujeres y 74 hombres; 54, 3 ± 8,3 años) y 81 donantes (54, 4 ± 17, 6 años), valorándose la concentración-dosis de tacrolimus (C:D) el día 3, 7, y 14, y el mes 1 y 3 postrasplante. Las frecuencias de las variantes de alelos entre los receptores de trasplante y los donantes fueron similares a las descriptas previamente en población caucásica. El 84, 3% de alelos CYP3A5*3 de los donantes mostraron una mayor concentración de tacrolimus en sangre, ajustado por ratio de dosis, que aquellos con CYP3A5*1, sin diferencias estadísticamente significativas (0,195 vs 0,099, $p = 0,120$). En el día 7 postrasplante se observó una notable disminución del ratio C:D en los portadores de CYP3A5*1 (receptores y donantes, $n = 2$) (0,109 vs 0,326, $p = 0,092$). No se encontró relación entre la incidencia de rechazo y el cociente C:D de tacrolimus o los genotipos (CYP3A5 y MDR1). El genotipo CYP3A5 parece relacionarse con requisitos de incrementos de dosis y niveles de tacrolimus en receptores y donantes portadores del alelo CYP3A5*1. En los transplantados hepáticos, los genotipos del receptor y del donante pueden actuar conjuntamente en la determinación de la disposición general de los fármacos, a veces neutralizándose entre sí, de ahí la importancia de evaluar a ambos. Ahora son necesarios más análisis de haplotipos para evaluar el impacto clínico de los polimorfismos genéticos CYP3A5 y MDR1 en lo que respecta a la evolución clínica en el trasplante hepático.

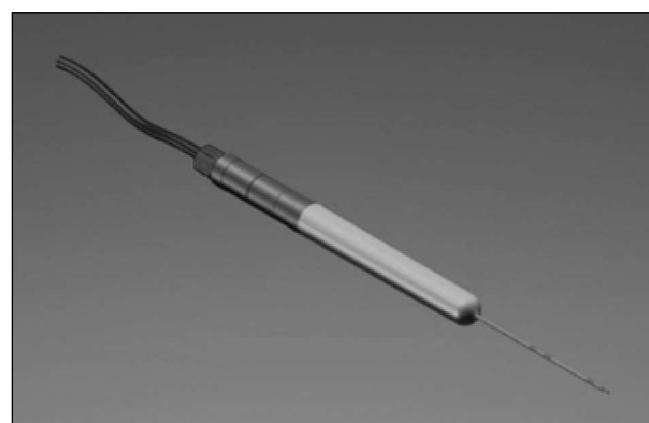
O-8. DIAGNÓSTICO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA A TRAVÉS DE LA MEDICIÓN DE LA BIOIMPEDANCIA TISULAR. ESTUDIO EXPERIMENTAL

M.A. Gonzalo Rodríguez^a, R. Martínez Beamonte^b, P. Palacios Gasos^a, J. Marín Calahorrano^a, T. Castiella Muruzábal^c, J. Surra Muñoz^d, F. Burdío Pinilla^e, R. Sousa Domínguez^a, A. Güemes Sánchez^a, J. Osada Martínez^f y A. García Gil^g

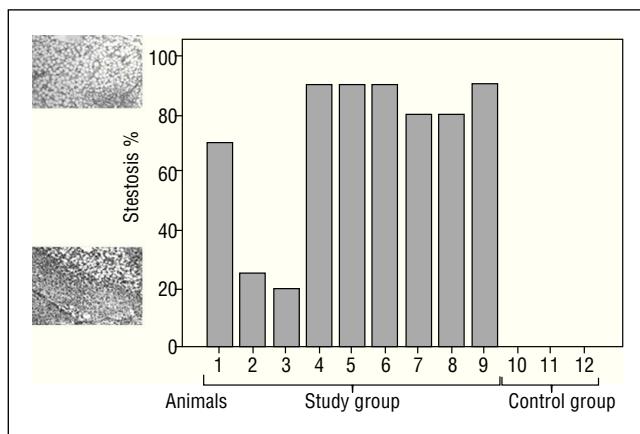
^aCirugía General “A”. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red, Fisiopatología Obesidad y Nutrición. ^cServicio de Anatomía Patológica. ^dDepartamento de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos. Escuela Técnica Superior de Huesca. Huesca. España.

^eServicio de Cirugía General. Hospital del Mar. Barcelona. España. ^fDepartamento de Biología y Bioquímica Molecular. Facultad de Veterinaria de Zaragoza. Zaragoza. España. ^gCirugía General “B”. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

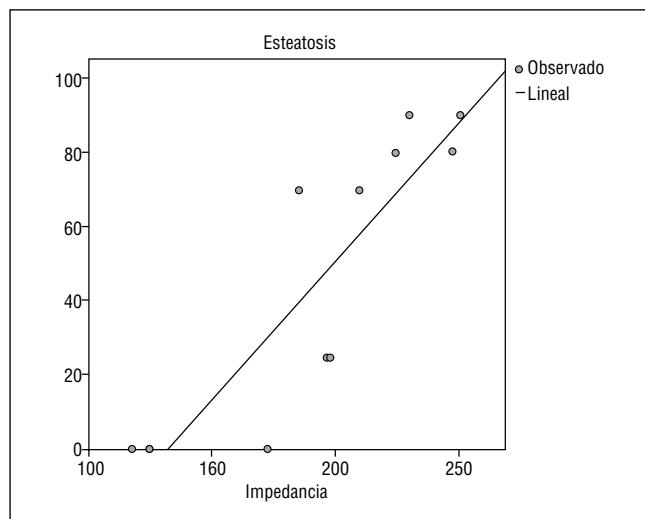
Introducción: La biopsia hepática permanece como “gold standard” en el diagnóstico de esteatosis hepática, requiere tiempo y



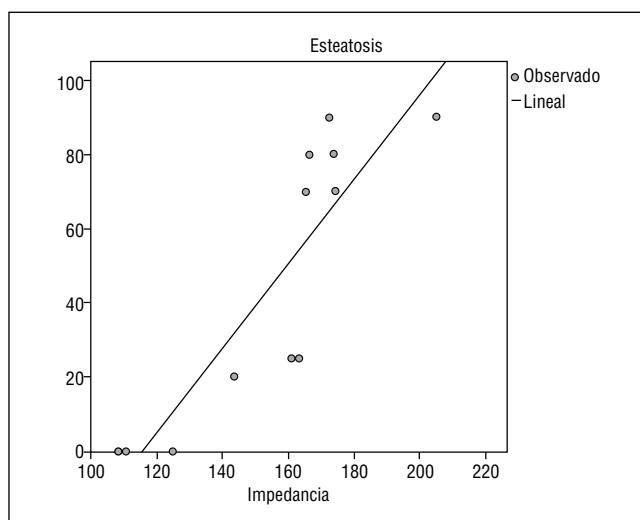
Nuevo modelo de electrodo tetrapolar.



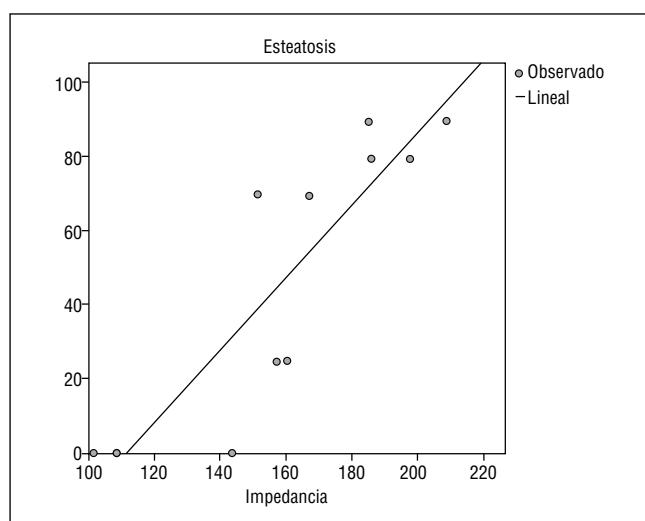
Resultados de esteatosis de la muestra, grupo estudio y grupo control.



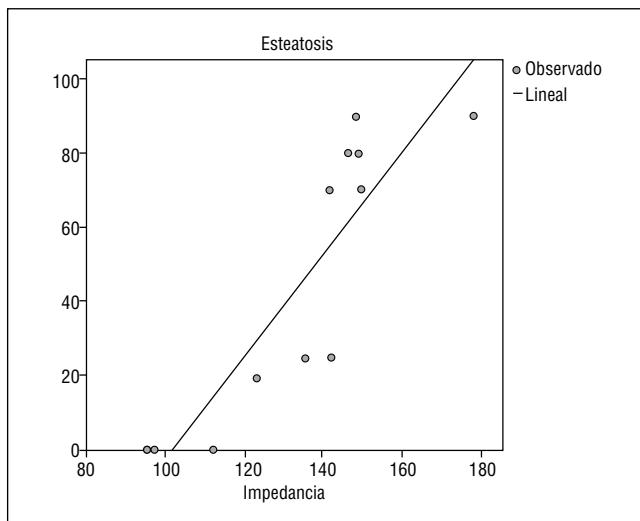
Correlación impedancia-esteatosis con electrodo apoyado en segmento 3 a 25, 33 kHz.



Correlación impedancia-esteatosis con electrodo apoyado en segmento 4 a 50,01 kHz.



Correlación impedancia-esteatosis con electrodo apoyado en segmento 3 a 50,01 kHz



Correlación impedancia-esteatosis con electrodo apoyado en segmento 4 a 75, 25 kHz.

la presencia de un patólogo. La bioimpedancia (BI) se ha usado como método indirecto de medida de esteatosis. La mayor parte de los modelos han sido diseñados para pequeños animales, lo que dificulta la inferencia a grandes animales.

Objetivos: Desarrollar el análisis de BI como método de medida de esteatosis en grandes animales (cerdos).

Material y métodos: 12 cerdos large-white × landrace de aproximadamente 35 kg al inicio, fueron utilizados (9 en el grupo estudio, 3 en el grupo control). Se utilizó una dieta especial para producir esteatosis (dieta deficiente en colina y metionina con suplementos de colesterol, colato y un exceso de grasa saturada). Los animales fueron alimentados ad libitum durante 4 meses. Se utilizó un nuevo modelo de electrodo tetrapolar para la medición de BI. Las mediciones de BI fueron realizadas a través de una laparotomía media, tanto con el electrodo apoyado, como con el electrodo insertado en los segmentos 3 y 4 del hígado porcino. También se realizaron biopsias en cuña al final del procedimiento. Las muestras histológicas fueron procesadas y se estimó la presencia de esteatosis ma-

crovesicular. Las correlaciones (coeficiente de correlación de Pearson) fueron calculadas a diferentes frecuencias.

Resultados: Todos los animales en el grupo estudio desarrollaron esteatosis con la dieta especial (rango de 20-90%) y ninguno de los del grupo control. Las mejores correlaciones (Pearson: 0,877-0,878) se obtuvieron con el electrodo apoyado a bajas frecuencias: segmento 4 a 50,01 y 75, 25 kHz y en el segmento 3 a 25, 33 y 50,01 kHz.

Conclusión: La medición de BI es un método preciso y rápido para cuantificación de la esteatosis hepática. Este método es más simple que la biopsia a cielo abierto o que la biopsia tru-cut.

Comunicaciones orales II

O-9. TACROLIMUS DE LIBERACIÓN PROLONGADA FREnte A TACROLIMUS CONVENCIONAL EN TRASPLANTE HEPÁTICO DE NOVO. ESTUDIO CRUCES

J. Ortiz de Urbina^a, J.R. Fernández^b, A. Matarranz^a, A. Valdivieso^a, F.J. Bustamante^b, M. Gastaca^a, M. Testillano^b, P. Ruiz^a, A. Ventoso^a, J. Uriarte^a, M. Montejo^c y M.J. Suárez^b

^aUnidad de Cirugía HBP y Trasplante Hepático. ^bUnidad de Hepatología. ^cUnidad de Infecciosas. Hospital de Cruces. Barakaldo. España.

Introducción: Tacrolimus de liberación prolongada (TLP) combina los efectos inmunosupresores del tacrolimus convencional (TC) con el beneficio de la adherencia del tratamiento, mediante una dosis diaria. El objetivo de este estudio es comparar eficacia y seguridad, niveles en sangre y dosis de ambas formulaciones de tacrolimus en trasplante hepático de novo.

Métodos: Se analizaron 100 pacientes consecutivos (50 en cada grupo) que recibieron un primer trasplante hepático con un seguimiento de 6 meses. El régimen inmunosupresor consistió en Tac+esteroides o AntiCD-25+Tac (retrasado) +MMF+esteroides para pacientes con disfunción renal pretrasplante. La incidencia de rechazo agudo y la supervivencia de pacientes e injertos fueron recogidas como variables de eficacia. La función renal, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial de novo fueron evaluadas como

variables de seguridad. Las dosis y los niveles sanguíneos de tacrolimus se recogieron en diez visitas posttrasplante.

Resultados: La incidencia de rechazo agudo probado por biopsia (BPAB) fue del 8% (4 episodios) en el grupo TLP y 7 episodios (14%) en el grupo TC. En ambos grupos, ningún episodio fue corticoresistente y todos se resolvieron de forma favorable. Al final del estudio, 9 pacientes (18%) del grupo TLP y 7 (14%) del grupo TC desarrollaron diabetes de novo y 9 pacientes (18%) en ambos grupos tuvieron hipertensión arterial. Diez pacientes (21%) del grupo TLP y 9 (18%) del grupo TC presentaron una creatinina ≥ 1,3 mg/dL. En el grupo TLP 2 pacientes discontinuaron con el tratamiento. Al sexto mes de seguimiento, la supervivencia de los pacientes e injertos en el grupo TLP fue del 100 y del 98 y 96%, respectivamente, en el grupo TC.

Conclusión: Tacrolimus de liberación prolongada y tacrolimus convencional son similares en perfil de seguridad, con baja incidencia de rechazo agudo y excelente supervivencia en pacientes e injertos hepáticos.

O-10. LA INMUNOSUPRESIÓN CON EVEROLIMUS ATENÚA LA EXPRESIÓN DE MARCADORES SÉRICOS DE FIBROSIS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

A.F. Yunquera, M.M. Salcedo, C. Ripoll, M. Puerto, D. Rincón, V. Catalina, M. Senosiain, A. Matilla, J. Ferreiroa, G. Clemente y R. Bañares

Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Introducción: Los inhibidores m-TOR son fármacos inmunosupresores con acción antiangiogénica, antiproliferativa y antifibrótica. El objetivo de este estudio es valorar la expresión sérica de marcadores de fibrosis en pacientes transplantados hepáticos con everolimus en monoterapia, comparado con un régimen con anticalcineurínicos.

Pacientes y métodos: Estudio transversal. Los casos (E) son pacientes en mantenimiento con everolimus (en régimen monoterapia) (n = 30). Se seleccionó un control (CNI) con anticalcineurínicos por cada caso, pareado por etiología de la enfermedad hepática pretrasplante y tiempo transcurrido desde el trasplante (n = 30). Se determinó mediante ELISA los niveles en suero de TGFB, angiopo-

	TGFB (ng/ml)	p	AH (ng/ml)	p
Total:				
E (n = 30)	12,7 (13,7-133,6)	0,009	702,89 (329,4-838,2)	0,001
CNI (n = 30)	152,5 (14,4-333,2)		1513,6 (691,9-1951,4)]	
No oncológicos		0,005		0,03
E (n = 29)	11,1 (3,2-22,4)		754,8 (351,3-837)	
CNI (n = 22)	137,5 (14,4-333,2)		1296,7 (703,7-1936,1)	
Tiempo desde TH > 5 años		0,01		0,002
E (n = 17)	16,5 (7,6-264,6)		462,0 (351,3-770,3)	
CNI (n = 16)	296,8 (125,4-337,1)		1084,7 (523,7-1665,8)	
Edad del donante > 50		0,06		0,005
E (n = 12)	14,0 (6,0-67,1)		910,0 (589,2-1510,8)	
CNI (n = 15)	96,0 (14,5-297,1)		1897,0 (1519-2136,5)	
Complicaciones biliares		0,11		0,01
E (n = 12)	20,6 (7,6-265)		516,75 (235,6-1079,4)	
CNI (n = 10)	272,3 (16,5-403, 4)		1545,37 (1085,8-1888,7)	
Recurrencia de VHC		0,26		0,41
E (n = 10)	6,5 (1,6-15,3)		914,55 (768,8-1513,6)	
CNI (n = 11)	14,5 (6,1-225)		1991,17 (1532,4-2168,9)	

yetina-1, TNFa, PDGF, PIIINP, VCM, Ac hialurónico (ng/ml), IL-10, IP-10, VEGF, HGF (pg/ml). Se analizaron las diferencias en la expresión de estos marcadores entre los pacientes con E y CNI, estratificando por factores implicados en la fibrosis. Las variables se describen con medianas y RIC o porcentajes.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes [edad: 59 (RIC 49-64), etiología VHC n = 21 (35%), tiempo desde el trasplante de 73 meses (RIC 16-105)]. Tiempo mediano de E: 15 meses. El grupo E presentó niveles menores de TGFB y de ác. hialurónico respecto al grupo CNI. Estas diferencias se mantuvieron en el análisis estratificado. Asimismo se observó un menor valor de PIIINP en pacientes con E [172, 4 (RIC 122, 1-1169, 4) vs 879, 4 (RIC 142, 7-1524, 4); p = 0,2]; sin embargo no hubo diferencias en el resto de marcadores.

Conclusión: Los pacientes con inmunosupresión con everolimus tienen menor expresión sérica de TGFB y AH que los pacientes con anticalcineurínicos. Esto apoya el desarrollo de estudios que evalúen el uso de everolimus en la modulación de la fibrosis en el posttrasplante hepático.

O-11. EFECTO DEL TIPO DE IFN PEGILADO (PIFN) Y DEL TIPO DE INHIBIDOR CALCINEURÍNICO (ICN) EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS (TH) CON HEPATITIS C RECURRENTE

V. Aguilera^a, A. Rubín^a, M. Prieto^a, C. Ortiz^b, M. Giménez^b y M. Berenguer^a

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático CIBEREHD.

^bUnidad de Inmunidad Experimental CIBEREHD. Hospital La Fe. Valencia. España.

Introducción: Existe controversia en cuanto a si el tipo de ICN o pIFN influye en la respuesta viral sostenida (RVS)

Objetivos: Evaluar si la combinación de ICN y de pIFN influye en la RVS.

Métodos: Estudio prospectivo que compara la eficacia (RVS) y tolerancia de pIFNalpha2a vs alfa2b en combinación con ribavirina (RBV) en pacientes tratados entre 2004 y 2010 (n = 182) repartidos en 4 grupos (G1 = pegalfa2a+ tacrolimus (TAC) (n = 60), G2 = Pegalfa2a+ciclosporina (Csa) (n = 40), G3 = pegalfa2b+Tac (n = 63), G4 = pegalfa2b+Csa (n = 38). Se analizaron variables basales (edad y sexo del donante y receptor, IMC, carcinoma hepatocelular, diabetes, tratamiento antiviral preTH, genotipo, viremia basal, fibrosis), del tratamiento (adherencia, factores de crecimiento, transfusiones), de cinética viral (respuesta viral rápida-RVR y precoz-RVP) y de eficacia (respuesta fin tratamiento, recaída y RVS).

Resultados: Las características basales fueron similares salvo por el uso de micofenolato (MMF) (12, 28, 2,5 y 22%, respectivamente; p = 0,007) y de insuficiencia renal (MDRD < 60 ml/min) (25, 37, 20 y 32%, respectivamente; p = 0,06) en los grupos con Csa. El uso de EPO (50, 72, 57 y 81%, respectivamente; p = 0,01), necesidad de transfusión (18, 47, 26 y 38%, respectivamente; p = 0,014) y anemia (Hb < 10 g/dl) (58, 77, 61 y 86%, respectivamente; p = 0,01) ocurrieron más frecuentemente en los grupos de Csa. La RVS fue del 42,5% sin diferencias entre grupos (G1 = 40%, G2 = 50%, G3 = 43%, G4 = 37%; p = ns) así como en relación al ICN (Csa 43,5% frente a Tac 41,5%; p = ns) o el pIFN (pegalfa2a 44% y 2b 40%; p = ns). No hubo diferencias en la RVR, RVP, RFT y recaída. Las características basales asociadas con RVS fueron: donante y receptor joven (p = 0,002 y 0,009), fibrosis leve (p = 0,012), IMC bajo (p = 0,02) y genotipo-1 (p = 0,002). La adherencia y cinética viral se asociaron igualmente con RVS.

Conclusión: El tipo de IFN pegilado o de ICN de base o su combinación no afecta la RVS. Los pacientes con fibrosis avanzada responden peor.

O-12. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON DOSIS BAJAS DE INTERFERÓN PEGILADO Y RIBAVIRINA EN PACIENTES CON RECURRENCIA SEVERA VHC POSTTRASPLANTE HEPÁTICO SIN RESPUESTA VIROLÓGICA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

M. Testillano^a, J.R. Fernández^a, M. Gastaca^b, M.J. Suárez^a, J. Bustamante^a, P. Salvador^a, M. Montejo^c, A. Valdivieso^b, P. Ruiz^b, A. Ventoso^b, J. González^b, A. Matarranz^b y J. Ortiz de Urbina^b

^aUnidad de Hepatología. ^bCirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático.

^cUnidad de Infecciosos. Hospital de Cruces. Barakaldo. España.

Introducción: La recurrencia severa por VHC post-Tx disminuye la supervivencia de pacientes e injertos. El tratamiento antiviral convencional es poco eficaz y su duración no está claramente establecida.

Objetivos: Evaluar la seguridad del tratamiento de mantenimiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes trasplantados.

Métodos: Análisis retrospectivo de 14 pacientes con recurrencia severa VHC sin respuesta virológica tras tratamiento antiviral convencional durante 13 meses (9-18), que continuaron tratamiento de mantenimiento con interferón pegilado 50 µg y ribavirina 200-400 mg/día.

Resultados: 14 pacientes, 8 varones, 4 retrasplante, 3 coinfección VHC/VIH, 13 genotipo 1. Presentaron recurrencia agresiva (G ≥ 2 E ≥ 2 antes del 1º año) el 65%, Hepatitis colestásica fibrosante 21%, y hepatitis lobulillar aguda 14%. La respuesta al tratamiento antiviral estándar fue nula en 65%, parcial 21% y breakthrough 14%. La mediana de duración del tratamiento antiviral de mantenimiento fue 26 meses (3-42). Continúan tratamiento 10 pacientes (71%). No hubo efectos adversos graves que obligaran a modificar o suspender el tratamiento, excepto 1 paciente con trombopenia severa. No hubo ningún episodio de rechazo agudo, crónico ni disfunción hepática inmunológica. El tratamiento se interrumpió en 4 pacientes: 1 RVS, 1 progresión y descompensación hepática, 1 previo a cirugía (cistectomía) y 1 abandono voluntario. La biopsia/Fibroscan realizada recientemente o antes de suspender el tratamiento de mantenimiento, mostró mejoría en 1, estabilización de lesión en 9 y progresión en 4 pacientes. Respuesta bioquímica en 12 pacientes (86%). Tres pacientes fallecieron (21%), dos por progresión de hepatopatía y uno por complicaciones posquirúrgicas. La mediana de seguimiento desde el Tx fue 52 meses con una supervivencia a 1, 2 y 5 años del 100, 86 y 76%, respectivamente.

Conclusión: El tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de interferón pegilado y ribavirina es seguro en pacientes trasplantados. Sin embargo, se requieren estudios controlados para evaluar el beneficio real de esta estrategia de tratamiento.

O-13. APLICACIÓN DE REDES NEURONALES ARTIFICIALES MULTIOBJETIVO EN EL EMPAREJAMIENTO DONANTE-RECEPTOR EN TRASPLANTE HEPÁTICO

J. Briceño^a, M. Cruz-Ramírez^b, M. Prieto^c, M. Navasa^d, J. Ortiz de Urbina^e, R. Ortí^a, M.A. Gómez-Bravo^f, A. Otero^g, E. Varo^h, S. Tomé^h, G. Clemente^h, R. Bañares^h, R. Bárcena^h, V. Cuervas-Mons^k, G. Solórzano^l, C. Vinaixa^c, A. Rubin^c, J. Colmenero^d, A. Valdivieso^e, C. Hervás^b y M. la Mata^a

^aCirugía General. Unidad de Trasplante Hepático. Ciberhèd.

Hospital Reina Sofía. Córdoba. España. ^bDepartamento de

Ciencias Computacionales y Análisis Numérico. Universidad

de Córdoba. España. ^cServicio de Medicina Digestiva. Hospital

Universitario La Fe. Valencia. España. ^dUnidad de Hepatología.

Hospital Clínic. Barcelona. España. ^eUnidad de Trasplante

Hepático. Hospital de Cruces. Vizcaya. España. ^fUnidad de

Trasplante Hepático. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^aUnidad de Trasplante Hepático. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. España. ^bUnidad de Trasplante Hepático. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. España. ^cUnidad de Trasplante Hepático. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España. ^dUnidad de Trasplante Hepático. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. ^eUnidad de Trasplante Hepático. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España. ^fHospital Infanta Cristina. Madrid. España.

El objetivo de este estudio es mostrar la utilidad preliminar de las Redes Neuronales Artificiales (RNA) en el emparejamiento donante-receptor (D-R) en trasplante hepático. Se confeccionó una base de datos con los trasplantes realizados durante 2007-2008 en 11 unidades de trasplante de España. Por cada par D-R se incluyeron 19 características del receptor, 20 factores del donante y 3 factores operatorios. Para el análisis, se utilizaron las variables conocidas en el momento de la oferta del donante. El *end-point* del estudio fue la supervivencia del injerto a 3 meses posttrasplante. El período de seguimiento fue completado por 1.003 pares D-R. Para cada par, se calcularon dos probabilidades utilizando 2 modelos RNA diferentes y no complementarios: NN-AC (*accuracy*), que predice (clasifica) la probabilidad de supervivencia del injerto a los 3 meses; y NN-MS (*minimum sensitivity*), que proporciona la probabilidad de perder el injerto a los 3 meses posttrasplante. Los parámetros de cada par D-R fueron incluidos para entrenamiento computacional (75%) y el 25% restante para generalización (comprobación de la idoneidad del modelo). Los dos modelos, NN-AC y NN-MS, fueron comparados con dos modelos de regresión logística y tres métodos computacionales de aprendizaje mediante *Correct Classification Rate*, *Minimum Sensitivity* y Área bajo la Curva ROC. Se utilizó la herramienta computacional WEKA para desarrollar estos algoritmos. La metodología NN-AC obtuvo el porcentaje más elevado de clasificación correcta de supervivencia del injerto de 88,49%, pero baja capacidad de predicción de pérdida del injerto (24%). El modelo NN-MS obtuvo la mejor capacidad para predecir la pérdida del injerto de 62,06%. Combinando NN-AC y NN-MS se desarrolló un sistema basado en 5 reglas y dos condiciones previas, atendiendo al MELD del receptor. Este sistema permite a los especialistas realizar un emparejamiento D-R objetivo, ajustándose a los principios de justicia, eficiencia y equidad.

O-14. MODIFICACIÓN DEL PERFIL CLÍNICO DEL DONANTE HEPÁTICO Y LIMITACIÓN DE LA ECOGRAFÍA EN LA ESTIMACIÓN DE LA ESTEATOSIS

L. Vida Pérez^a, A. Poyato González^b, J.L. Montero Álvarez^b, P. Soto Escribano^b, P. Barrera Baena^b, G. Costán Rodero^b, J.M. Sánchez Hidalgo^c, S. Rufián Peña^c y M. de la Mata García^a

^aSección de Aparato Digestivo. Hospital Santa Bárbara. Puerto Real. Ciudad Real. España. ^bUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Área Médica. Sección de Hepatología. ^cUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Área Quirúrgica. Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Objetivos: Determinar si ha cambiado el perfil clínico de los donantes de hígado en los últimos años.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de 185 donantes hepáticos desde enero 2004 hasta junio 2010 en el Hospital Reina Sofía de Córdoba. Para su comparación se establecieron dos períodos: 2004-2007 y 2008-junio de 2010.

Resultados: Los donantes fueron 127 hombres (68,6%) y 58 mujeres (31,4%). La edad media fue de $47,4 \pm 17,2$ años. Las dos principales causas de muerte fueron el accidente cerebrovascular (120, 64,9%) y el traumatismo craneoencefálico por accidente de tráfico (37,20%). El valor medio de índice de masa corporal fue de $26,2 \text{ Kg/m}^2$ y no hubo diferencias significativas entre los dos períodos, $25,9 \pm 3,6$ vs

$26,6 \pm 3,8$, $p = 0,19$ (periodo 2004-2007, $n = 108$; periodo 2008-2010, $n = 77$). Sin embargo se aprecia que en el segundo período los donantes tienen mayor edad ($45,8 \pm 18,1$ años vs $49,8 \pm 15,6$; $p = 0,021$), más HTA ($p = 0,017$), menos muertes por accidentes de tráfico (28/108 vs 9/77, $p = 0,003$) y es mayor la proporción de mujeres (22,2 vs 44,15%, $p = 0,002$). Las ecografías hepáticas mostraron que 28 pacientes (15,1%) tenían un hígado ecográficamente esteatósico. La biopsia del donante mostró algún grado de esteatosis en 98 pacientes (53%) siendo de grado II o III en un 43,8%. En un 5% de los donantes con ecografía normal se objetivó infiltración grasa severa (grado III) en la biopsia. El 78,5% de los donantes con hígados grasos en la ecografía no presentaban esteatosis histológica relevante.

Conclusión: Los donantes son cada vez de mayor edad, más hipertensos, con más esteatosis y es cada vez mayor la proporción de mujeres. La discordancia entre la esteatosis ecográfica e histológica implica que la biopsia sigue siendo la técnica de elección.

O-15. RESULTADOS GLOBALES Y COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN TRASPLANTADOS HEPÁTICOS CON SUPERVIVENCIA SUPERIOR A 10 AÑOS

M. Berenguer^a, A. Rubín^a, V. Aguilera^a, C. Sánchez-Montes^a, M. García^a, N. Jiménez^a, C. Ortiz^b, M. Giménez^b, F. San-Juan^c, A. Moya^c, E. Pareja^c, E. Montalva^c, R. López-Andújar^c y M. Prieto^c

^aHepatología y Trasplante Hepático. CIBEREHD. ^bUnidad de Inmunidad Experimental. CIBEREHD. ^cCirugía y Trasplante Hepático. Hospital La Fe. Valencia. España.

Analizar la incidencia de factores riesgo cardiovascular (FRCDV), de eventos cardiovasculares (ECV), y de insuficiencia renal (IR) en transplantados con supervivencia > 10 años. De 323 transplantados entre 1991-97, 168 (52%) sobrevivieron al menos 10 años. Los FRCDV pre-postTH analizados fueron obesidad, hipertensión arterial-HTA, diabetes y dislipemia. La supervivencia acumulada fue del 100%, 96%, 88% y 85% a los 11, 13, 15 y 16 años del TH. La incidencia acumulada de ECV fue del 0%, 1%, 12% y 21% a los 11, 13, 15 y 16 años. Tras 10 años postTH el 76% tenía HTA, 31% diabetes, 42% dislipemia, 31% obesidad y 35% IR. La mayoría padecía estas complicaciones al año del TH, aunque su incidencia aumentó durante el seguimiento (13% no obesos el 1º año lo eran el 10º año, de 109 no diabéticos el 1º año, 14% lo fueron el 10º año, de 81 no dislipémicos el 1º año, 27% lo fueron el 10º año, de 107 sin IR el 1º año, 23% las desarrollaron pasados 10 años, de 49 sin HTA el 1º año, 50% lo fueron el 10º año). Entre FRCDV pre-postTH, la DM al 10º año se asoció con menor supervivencia entre los 11º-16º años postTH ($p = 0,06$). Además, HTA preTH ($p = 0,0015$), DM preTH ($p = 0,0046$) e HTA al 10º año ($p = 0,004$) impactaron en la incidencia acumulada de ECV pasados 10 años postTH. La supervivencia de transplantados vivos tras 10 años postTH es relativamente buena (86% vivos a los 16 años), pero la tasa de ECV aumenta con el seguimiento (21% tras 16 años del TH). Los FRDCV y la IR generalmente están presentes al año del TH, una proporción no desdenable de supervivientes las desarrolla durante el seguimiento. La DM e HTA pre y postTH impactan en la supervivencia y desarrollo de ECV en transplantados supervivientes a largo plazo.

O-16. RECURRENCIA TARDÍA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO: ¿ES NECESARIA LA VIGILANCIA ACTIVA POSTTRASPLANTE MEDIANTE TÉCNICAS DE IMAGEN?

J. Fernández Castroagudín, R. Ferreiro Iglesias, E. Molina Pérez, E. Otero Antón, S. Tomé Martínez de Rituerto, J. Martínez Castro, F. Rodríguez Segade, R. Conde Freire y E. Varo Pérez

Unidad de Trasplantes Abdominales. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. España.

Introducción: El trasplante hepático (TH) constituye la opción terapéutica más eficiente del hepatocarcinoma (HCC) en términos de supervivencia y tasa de recurrencia cuando se aplican criterios restrictivos de selección. La recurrencia ocurre fundamentalmente en los 2-3 años siguientes al TH y supone un impacto deletéreo en la supervivencia. La vigilancia activa de la recurrencia mediante técnicas de imagen ha sido cuestionada, tanto desde el punto de vista global como la extensión de la misma más allá de los 5 años del TH.

Objetivos: Analizar las características de la recurrencia tardía (> 5 años) del HCC tras el TH.

Métodos: En un período de 13 años se realizaron 130 TH por HCC. Se observó recurrencia tumoral en el 9,6%. La mediana de tiempo entre el TH y la detección de recurrencia fue 595 días. La AFP en el momento de la recurrencia fue $146,3 \pm 183,2$ UI/mL. La localización fue fundamentalmente extrahepática (54,6%) y múltiple. La supervivencia de los receptores con recurrencia fue inferior ($p < 0,002$).

Resultados: Entre los receptores con recurrencia, en tres (100% varones, edad $67,3 \pm 3,3$ años), esta fue detectada > 5 años desde el TH (mediana 3.522 días). La localización fue intrahepática en un caso y peritoneal en los dos restantes. Los niveles de AFP en el momento de la recurrencia fueron normales (2,7-5,2 UI/mL). El tratamiento aplicado fue TACE+sorafenib en el caso de la enfermedad intrahepática y metastatectomía en los de localización peritoneal. Todos los pacientes fallecieron tras una mediana de 279 días desde el diagnóstico de la recurrencia.

Conclusión: Aunque la mayoría de las recurrencias post-TH del HCC tienen lugar precozmente, estas pueden aparecer incluso a los 10 años del TH. No obstante, dado su mal pronóstico, es cuestionable la aplicación de protocolos de vigilancia activa de la recurrencia en un plazo superior a los 5 años posteriores al TH.

O-17. COMBINACIÓN DE EVEROLIMUS Y SORAFENIB EN EL TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA POSTRASPLANTE DEL HEPATOCARCINOMA (HCC)

J. Bustamante^a, A. Valdiveiso^b, J.R. Fernández Ramos^a, M. Testillano^a, M.J. Suárez^a, A. Matarranz^b, J.I. Pijoan^c, P. Salvador^a, M. Gastakab^b, P. Ruiz Ordorika^b, J. González Uriarte^b, A. Ventoso^b, M. Moretó^a y J. Ortiz de Urbina^b

^aUnidad de Hepatología. ^bUnidad de Cirugía Hepática y Trasplante. ^cUnidad de Epidemiología Clínica. Hospital de Cruces. Baracaldo. España.

Introducción: El 8-15% de pacientes seleccionados con “criterios de Milán” presentan recurrencia postrasplante del HCC. Algunos casos son resecables pero la mayoría presenta enfermedad diseminada sin opción terapéutica eficaz. El efecto sinérgico de la combinación de everolimus con sorafenib ha sido demostrado en modelos experimentales, pero los datos de eficacia y seguridad en la práctica clínica son escasos.

Métodos: Desde 12/2007 todos los pacientes con recurrencia postrasplante no quirúrgica (enfermedad diseminada o recurrencia postresección), injerto estable, parámetros renales y hematológicos adecuados y PST 0-1 fueron convertidos a monoterapia con everolimus (dosis inicial 1 mg BID), asociando posteriormente sorafenib (400 mg BID). Los objetivos fueron evaluar supervivencia (global y desde la recidiva), respuesta radiológica (RECIST) y seguridad.

Resultados: El 10,9% (25/230) de los trasplantados por HCC entre 02/1996 y 12/2010 presentaron recurrencia. Un paciente no presentó recurrencia postresección por lo que no se incluyó en el análisis. Desde 12/2007 siete pacientes (5 metástasis pulmonares, 2 recurrencias intrahepáticas) fueron tratados con everolimus+sorafenib (E+S). La supervivencia global fue de 46 meses (11-85) en los pacientes E+S frente a 31,1 meses (3,8-160) en aquellos sin E+S ($p = 0,11$). La mediana de supervivencia desde la recurrencia fue de 39,7 meses (6-52) en los pacientes E+S frente a 16, 1 meses

(1-94,6) en los pacientes sin E+S ($p = 0,02$). Un EA grado 3-4 obligó a la suspensión del tratamiento. Los EA grado 1-2 fueron frecuentes pero controlables reduciendo sorafenib (2) y/o con tratamiento médico: dislipemia (5), HTA (4), síndrome mano-pie leve (2), diarrea (2). Una disfunción leve del injerto se resolvió incrementando everolimus. Ningún paciente presentó alteraciones renales por everolimus (nivel 5 ± 1 ng/ml). Dos pacientes presentaron estabilidad radiológica y 5 progresiones por RECIST a los 6 meses.

Conclusión: A pesar de las limitaciones del estudio, la combinación E+S parece segura y eficaz en la recurrencia postrasplante del HCC y debería ser evaluada prospectivamente.

O-18. DESPISTAJE DE CÁNCER DE PULMÓN CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC) DE TÓRAX DE BAJA IRRADIACIÓN EN TRASPLANTE HEPÁTICO

J.I. Herrero^a, J. Zulueta^b, A. Fernández^a, D. D'Avola^a, F. Rotellar^c, M. Iñarrairaegui^a, G. Zozaya^c, B. Sangro^a, F. Pardo^c y J. Quiroga^a

^aUnidad de Hepatología. CIBERehd. ^bServicio de Neumología.

^cServicio de Cirugía. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Introducción: Una de las principales causas de mortalidad tardía de los pacientes trasplantados es el cáncer. La mortalidad tras el diagnóstico de cáncer de pulmón (CP) en los pacientes trasplantados es muy alta, en parte, porque el diagnóstico se lleva a cabo en fases avanzadas de la enfermedad. Estudios recientes han mostrado que el despistaje con TAC puede detectar CP en estadios precoces.

Objetivos: Analizar los resultados de un programa de despistaje de CP con tomografía computarizada (TC) de baja dosis de irradiación.

Pacientes y métodos: Se realizaron TC de tórax anuales a partir de 2007 a 52 pacientes trasplantados con un consumo acumulado mayor de 10 paquetes-año. Se estudiaron las variables que se asociaron al diagnóstico de CP.

Resultados: Se realizaron en total 146 TC. Se diagnosticó CP a 5/52 pacientes (9,6%). De ellos, 4 se encontraban en estadio IA en el momento del diagnóstico (en comparación de 0/4 CP diagnosticados en la época previa al despistaje con TC de tórax; $p < 0,05$). La edad de los pacientes con CP era significativamente mayor (mediana: 66 vs 58 años; $p < 0,0005$), tenían un mayor consumo acumulado de tabaco (53 vs 35 paquetes-año; $p < 0,0005$) y tenían enfisema más frecuentemente (80% vs 19%; $p = 0,01$).

Conclusión: El TC de tórax de baja dosis de irradiación detecta el CP en estadios precoces de la enfermedad en trasplantados hepáticos fumadores.

Comunicaciones orales III

O-19. INDICADORES DE CALIDAD: EVALUACIÓN DEL PROGRAMA DE CANARIAS

M.A. Varona Bosque^a, M.A. Barrera Gómez^a, M.L. Medina Fernández-Aceytuno^b, J. Portero Navarro^c, F.J. Mendiz García^a, S. Méndez^d, A. Aguirre-Jaime^d, D. Domínguez García^e, A. González Rodríguez^f y A. Soriano Benítez de Lugo^a

^aCirugía General y Aparato Digestivo. ^bCoordinación de Trasplantes. ^cRadiodiagnóstico y Radiología Intervencionista.

^dUnidad de Investigación. ^eAnestesiología y Reanimación.

^fHepatología y Digestivo. Hospital Universitario N.S.

de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España.

Introducción: Los indicadores de calidad en trasplante hepático ortotópico (THO) de la Sociedad Española de trasplante hepático

suponen un punto de partida para estandarizar el procedimiento e identificar eventos desfavorables. El programa de THO de Canarias además aplica desde 2010 el control de calidad ISO con otros parámetros complementarios.

Objetivos: Obtener las tasas quirúrgicas de control de calidad del programa de THO Analizar la evolución de dichas tasas durante el programa.

Material y métodos: Se estudian 411 trasplantes cadávericos realizados consecutivamente desde abril 1996 a diciembre 2010 con seguimiento mínimo de 5 meses. Se subdivide el estudio entre serie global y la reducida de los 311 trasplantes últimos, para analizar la evolución del programa en tiempo y en curva de aprendizaje. De cada periodo de tiempo correspondiente se obtienen tasas de mortalidad, reoperación, retrasplante y supervivencia siguiendo las directrices del consenso. Analizamos el porcentaje de períodos de tiempo en que las tasas están dentro del límite marcado y se comparan las series entre sí.

Resultados: El programa está dentro de los valores de calidad establecidos en su mayoría. Ordenados por mejor porcentaje de tiempo con criterio de calidad, los resultados sobre la serie global son: retrasplante precoz (96,6%), disfunción primaria (94,9%), retraspante tardío (86,21%), mortalidad postoperatoria (82,76%), mortalidad perioperatoria (68,7%), y reoperación (34,4%). Mejores porcentajes se alcanzan en la serie reducida: disfunción primaria (94,8%), retraspante tardío (89,48%), mortalidad postoperatoria (84,3%), mortalidad perioperatoria (78,95%). Sin embargo no hay beneficio por aprendizaje en tasa de retraspante precoz (94,8%) ni reoperación (42,2%). La supervivencia (1, 3, 5 y 10 años) es excelente en series global y reducida: 84/79/75/66% frente a 96/89/85/80%, respectivamente.

Conclusión: El programa se ajusta a parámetros de calidad en todas las tasas salvo en mortalidad perioperatoria y reoperación. Existe mejoría en todas las tasas en la serie reducida salvo en reoperación.

O-20. IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE CALIDAD ISO 9001/2008 EN EL PROGRAMA DE TRASPLANTE HEPÁTICO DEL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

J. Colmenero^a, R. García^b, E. López^b, I. Pérez^a, M. Sans^a, A. Durá^b, A. Rimola^a, J.C. García-Valdecasas^c, J. Fuster^c y M. Navasa^a

^aUnidad de Trasplante Hepático. ^bOficina de Trasplante Hepático.

^cCirugía Hepática y Trasplante. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Objetivos: Incrementar la calidad asistencial y la seguridad de los pacientes del Programa de Trasplante Hepático del Hospital Clínico de Barcelona (PTH-HCB), desde el inicio de la evaluación pre-trasplante hasta el seguimiento post-trasplante a largo plazo, mediante la implementación de un sistema de calidad y mejora continua de acuerdo a la norma UNE-EN-ISO 9001/2008.

Material: Norma UNE-EN-ISO 9001/2008. Consensos de la ONT, SETH y Organización Catalana de Trasplantes.

Métodos: Creación de un comité de calidad. Definición de objetivos, organigrama funcional, puestos de trabajo y procesos clave, estratégicos y de soporte. Redacción de procedimientos generales (PG), procedimientos normalizados de trabajo (PNT), y actualización o creación de protocolos asistenciales médico/quirúrgicos (PM), de enfermería y administrativos. Establecimiento de registros de incidencia, de un programa de formación continua, encuestas específicas de satisfacción y definición de los indicadores de calidad.

Resultados: Se ha elaborado un Manual de Calidad con los objetivos, el organigrama funcional y el mapa de procesos. Se han definido 23 PG, 7 PNT médicos, 20 PNT de enfermería, 6 PNT administrativos y 20 puestos de trabajo. Se han actualizado o creado 20 PM

y 11 de protocolos de enfermería. Se han estandarizado 73 impresos, incluyendo consentimientos y check-lists. Se ha unificado esta documentación en una página web abierta en la Intranet del hospital con acceso abierto. Se ha unificado la gestión de los pacientes del PTH-HCB, el registro de supervivencia y las complicaciones post-trasplante en SAP-Sanidad. Se han definido 28 indicadores de calidad asistencial y puesto en marcha los registros de incidencias.

Conclusión: La implementación de un sistema de calidad en el PTH-HCB siguiendo la norma UNE-EN-ISO 9001/2008 ha permitido homogenizar la asistencia diaria, dirigir acciones de mejora y aumentar la seguridad de los pacientes. Estos resultados apoyan la implementación de sistemas de calidad en los programas de trasplante hepático.

O-21. ¿DEBE LA DIFERENCIACIÓN TUMORAL EXCLUIR PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN UNA ERA DE ESCASEZ DE DONANTES?

G. Sapisochin^a, C. Dopazo^a, R. Rodríguez^a, I. Bilbao^a, L. Castells^b, I. Campos^b, J.L. Lázaro^a, H. Allende^c, M. Caralt^a y R. Charco^a

^aServicio de Cirugía HBP y Trasplantes. ^bDepartamento de Hepatología. Servicio de Medicina Interna. ^cDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Introducción: Los criterios de Milán son restrictivos aceptando pacientes con hepatocarcinoma (HCC) para trasplante (TH) obteniendo supervivencia de 70% a 5 años y recidiva < 15%. Muchos grupos están extendiendo dichos criterios y en una era de escasez de donantes resulta esencial optimizar dichos órganos.

Objetivos: Determinar factores de riesgo de recidiva con especial interés en la diferenciación tumoral.

Material y métodos: Enero 2000-diciembre 2010, 183 TH por HCC. Criterios de exclusión: supervivencia < 12 meses y tumores incidentales; 147 conforman el estudio. Supervivencia calculada por intención de tratamiento. Análisis uni- y multivariante para identificar factores de riesgo de recidiva. Los pacientes fueron divididos por buena diferenciación en la pieza de explante (Grupo A) y moderada/mala diferenciación (Grupo B). Mediana de seguimiento: 57 meses (6-135).

Resultados: La supervivencia a 1, 3 y 5 años fue 96%, 81% y 76%. Se observó recidiva tumoral en 18,4% con una supervivencia libre de enfermedad de 62 meses (2-135) y el riesgo acumulado de recidiva a 1, 3 y 5 años fue 7%, 16% y 19%. Los pacientes del Grupo B presentaron mayor invasión micro y macrovascular comparados con aquellos del Grupo A (28,1% vs 13, 3%, p = 0,03 y 14, 1% vs 2,7%, p = 0,02). No existieron diferencias en el número ni tamaño tumoral entre ambos grupos. El riesgo acumulado de recidiva tumoral a 1, 3 y 5 años fue mayor en el Grupo B 9%, 23% y 25% vs 5%, 11% y 14%, p = 0,05. En el análisis univariante se identificaron como factores de riesgo de recidiva la invasión micro y macrovascular, satelitosis, tumores bilobares, número de tumores y tamaño máximo en la pieza de explante y la diferenciación tumoral. En el análisis multivariante solo la invasión microvascular aparición como factor de riesgo.

Conclusión: La diferenciación tumoral impacta sobre la recidiva. Al expandir criterios de TH por HCC en una era de escasez de donantes, se debería tener en cuenta la diferenciación tumoral.

O-22. ¿HEMOS CAMBIADO LA SUPERVIVENCIA EN EL RETRASPLANTE HEPÁTICO?

C. Bernal, J.M. Álamo, L.M. Marín, G. Suárez, J. Serrano, L. Barrera, J.M. Pascasio, J. Padillo y M.A. Gómez Bravo

^aUnidad de Trasplante Hepático. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Introducción: El retrasplante hepático (RETOH) constituye el tratamiento cuando falla el injerto. La supervivencia en RETOH es peor que en el primer trasplante, sobre todo cuando se realiza de forma electiva. La aparición de scores proporciona herramientas para mejorar su supervivencia. Presentamos los resultados de los RETOH realizados en nuestra Unidad.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de RETOH. Dividimos los retrasplantes en urgentes y electivos. Dentro del RETOH-electivo, analizamos los pacientes VHC+ y VHC-. Distinguimos tres períodos (1991-2000, 2001-2006 y 2007-2010). Calculamos la supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier y comparamos con log-rank test.

Resultados: Se realizaron 68 RETOH en 771 pacientes (8,8%). 21 RETOH fueron urgentes (30,8%) y 47 electivos (69,2%). Las complicaciones vasculares fueron la causa más frecuente en el RETOH-Urgente y el rechazo crónico en el RETOH-electivo. Apreciamos diferencias estadísticamente significativas en las supervivencias de estos pacientes de forma global y en las distintas etapas analizadas. La mortalidad fue inferior en el RETOH-urgente (15% vs 47,8%). La supervivencia global del retrasplante electivo fue del 33,3%, 38,6%, 76,5% en las distintas etapas (1991-2000, 2001-2006 y 2007-2010). 20 retrasplantes se realizaron en pacientes VHC+ (42,6%) y 27 en VHC- (57,4%). No encontramos diferencias estadísticamente significativas de supervivencia entre los RETHO-electivos VHC + y VHC- (40% vs 59,3%).

Conclusión: Estos datos confirman que la supervivencia del RETOH ha aumentado en los últimos años, tanto cuando se realiza con carácter urgente como cuando se realiza de manera electiva (tanto en pacientes VHC+ como en VHC-). Creemos que los malos resultados publicados hasta ahora se deben, en su mayoría, a que se incluyen los resultados de los primeros años donde no se utilizaban scores.

O-23. ¿ES LA INCISIÓN SUBCOSTAL DERECHA AMPLIADA EL “GOLD STANDAR” EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO?

B. García Albiach, B. Sánchez Pérez, M.A. Suárez Muñoz, J.L. Fernández Aguilar, J.A. Pérez Daga, J.M. Aranda Narváez, A.J. González Sánchez, C. Montiel Casado, A. Titos García, E. Gámez Córdoba y J. Santoyo Santoyo

*Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes.
HRU Carlos Haya. Málaga. España.*

Introducción: Las hernias incisionales (HI) siguen constituyendo una complicación frecuente en el trasplante hepático. El mejor abordaje no está definido en la actualidad. Las incisiones de Mercedes (IM), “J” y subcostal derecha ampliada (SDA) presentan cifras dispares en la literatura. La aparición de las HI se ha relacionado con diferentes factores de riesgo.

Objetivos: Analizar y comparar la incidencia de HI utilizando diferentes técnicas de acceso (IM, “J”, SDA), durante dos períodos. Estudiar la influencia de los principales factores etiopatogénicos en el desarrollo de HI.

Material y métodos: Estudio comparativo entre: primer período (1ºP) Marzo 1997 - Diciembre 2000 donde se incluyeron 103 pacientes utilizando IM (52,4%) y en J (47,6%); segundo período (2ºP) Enero 2005-marzo 2009 incluyendo 161 pacientes empleando la SDA. Excluimos la mortalidad postrasplante y aquellos pacientes perdidos en el seguimiento. Estudiamos como factores predisponentes: edad, sexo, IMC, MELD, Child-Pugh, indicación, ascitis pre y post-trasplante, infección del sitio quirúrgico (ISQ), reintervención y uso de bolos de corticoides. Además estudiamos el tiempo de aparición y el número reparaciones herniarias.

Resultados: La incidencia de HI en el 1ºP fue 52,4% (55% IM y 49% J) con seguimiento medio de 20 meses. En el 2ºP la incidencia fue 5,6% con seguimiento medio de 43 meses ($p < 0,001$) a favor del 2ºP. Entre los factores predisponentes en el 1ºP alcanzaron significación el sexo masculino ($p < 0,04$) y ISQ ($p < 0,01$); 2ºP: sexo masculino (p

$< 0,017$), ISQ ($p < 0,015$), ascitis postrasplante ($p < 0,003$) y mostró tendencia significativa la reintervención ($p: 0,08$). El tiempo medio de aparición de la HI en el 1ºP fue 7,6 meses y el 2ºP 11,9 meses.

Conclusión: La subcostal derecha ampliada debe ser la incisión de elección en el trasplante hepático. Como factores predisponentes destacamos, el sexo masculino, la ascitis postrasplante, la ISQ y la reintervención.

O-24. ¿INFLUYEN LOS TIPS EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO?

A. Valdivieso^a, A. Ventoso^a, M. Gastaca^a, P. Ruiz^a, J. González^a, J. Bustamante^b, M. Testillano^b, J.R. Fernández^b, M. Montejo^c, A. Matarranz^a, M.J. Suárez^b y J. Ortiz de Urbina^a

^aCirugía HBP y Trasplante Hepático. ^bUnidad de Hepatología.

^cUnidad de Infecciosas. Hospital de Cruces. Baracaldo. Bilbao. España.

Objetivos: Estudiar la influencia de los TIPS en los resultados precoces y tardíos del trasplante hepático.

Material y métodos: Desde febrero 1996 a diciembre 2010 hemos realizado 869 trasplantes hepáticos en 825 pacientes. 49 (6%) eran portadores de un TIPS antes del trasplante. Comparamos los tiempos de isquemia fría (TIF), isquemia caliente (TIC), hepatectomía (TH), anastomosis portal (TAP) y cirugía (TC), el consumo de sangre y plasma durante la cirugía, la GPT el día 1 postrasplante, la presencia de complicaciones quirúrgicas (hemoperitoneo, reintervenciones, complicaciones vasculares en la vena porta o en la cava...) y médicas (ascitis, infecciones, insuficiencia renal...), la estancia en Reanimación (ER) y en el hospital (EH), la mortalidad precoz (< 90 días) y la supervivencia a 3 meses, y a 1, 3 y 5 años entre el grupo con TIPS y el resto de trasplantados. La mediana de seguimiento fue de 5, 9 años.

Resultados: (en medianas y siempre TIPS vs no TIPS): TIF 323' vs 295' ($p < 0,05$). TIC 29' vs 28'. TH 111' vs 94' ($p < 0,05$). TAP 8' vs 7'. TC 289' vs 246' ($p = 0,0043$). El consumo de sangre fue 6, 5 vs 4 unidades ($p = 0,05$), y el de plasma 15 vs 14 unidades. La GPT el día 1 postrasplante fue 497 vs 436 u ($p = ns$). La ER fue 4 días en ambos grupos, y la EH 17 días también en ambos grupos. No hubo complicaciones venosas postoperatorias en el grupo de TIPS, ni diferencias en otras complicaciones quirúrgicas ni médicas. La mortalidad precoz fue 4,1% vs 4,5%. La supervivencia a 3 meses, 1, 3 y 5 años fue 96%, 94%, 90% vs 82% vs 95%, 92%, 84% y 80% para los pacientes con y sin TIPS, respectivamente ($p = ns$).

Conclusión: La presencia de TIPS pretrasplante alarga el tiempo de cirugía del trasplante pero no altera los resultados precoces ni tardíos del trasplante hepático.

O-25. MEJOR EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO (TH) TRATADOS EN ESTADIOS PRECOCES DE FIBROSIS

V. Aguilera^a, A. Suárez Rubín^a, C. Ortiz^b, M. García^a, M. Azagra Giménez^b, M. Prieto^a y M. Berenguer^a

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático. ^bUnidad de Inmunidad Experimental. CIBEREHD. Hospital La Fe. Valencia. España.

Introducción: Recientemente describimos un empeoramiento de los resultados del tratamiento antiviral (LT 2009; 15:738-746) que podía atribuirse al incremento de pacientes con fibrosis avanzada (F3-4).

Objetivos: Verificar si una nueva política de tratamiento dirigida a tratar estadios más precoces se asocia con mayor respuesta virológica sostenida (RVS).

Métodos: Se evaluaron la eficacia (RV rápida, precoz, fin de tratamiento, recaída y RVS), tolerancia (dosis de IFNpeg y ribavirina-RBV-, reducciones o interrupciones prematuras, factores de creci-

miento, transfusiones) y factores asociados con RVS incluidos basales (función renal, inmunosupresión, tipo de IFN, fibrosis, inflamación, edad donante y receptor, sexo, tratamiento antiviral preTH, tiempo hasta tratamiento, genotipo, viremia, IMC, diabetes) y del tratamiento (adherencia, cinética viral) en pacientes tratados con IFNpeg-RBV entre 2005-06 (grupo 1, n = 52) y los tratados más recientemente tras introducir los factores de corrección (grupo 2, 2007-09, n = 76).

Resultados: La RVS aumentó de 31% a 49% ($p = 0,04$). Las variables basales asociadas con RVS fueron: edad joven del donante ($p = 0,02$) y receptor ($p = 0,05$), IMC ($p = 0,03$), fibrosis leve ($p = 0,003$); las del tratamiento: duración > 80% ($p < 0,001$), dosis plena de RBV de inicio ($p = 0,02$), dosis acumulada de RBV > 80% ($p < 0,001$). La cinética viral predijo la RVS. Al comparar los dos grupos, las únicas diferencias fueron: estadio de fibrosis con una reducción de F3-4 en 2007-2009: 53% vs 71% en 2005-06 ($p = 0,04$), dosis inicial de IFN y RBV con un aumento de tratados con dosis plenas de inicio (IFN: 86% vs 99%, $p = 0,008$; RBV: 67% vs 89%, $p = 0,002$). Además, los tratados más recientemente desarrollaron más frecuentemente anemia (86% vs 69%; $p = 0,01$) y necesitaron más EPO (80% vs 63%; $p = 0,03$) y transfusiones (46% vs 25%, $p = 0,01$).

Conclusiones: El tratamiento en fases precoces de fibrosis se asocia con mayor RVS. Un tratamiento agresivo, sobre todo en relación con RBV parece mejorar los resultados.

O-26. RESULTADO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON INJERTOS VHC POSITIVOS

M. Abradelo, E. Álvaro, C. Jiménez, J. Calvo, A. Manrique, A. García-Sesma, F. Cambra, C. Alegre, M. García, R. Sanabria, S. Pedro Olivares y E. Moreno

Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Introducción: Dada la prevalencia de infección por VHC en la población candidata a trasplante hepático y la escasez general de órganos, se ha considerado el injerto infectado por VHC como una posible fuente alternativa. El objetivo de nuestro estudio es analizar la situación serológica de los donantes VHC positivos utilizados, así como el curso postrasplante y la supervivencia en el trasplante hepático con injertos VHC positivos.

Material y métodos: Desde enero de 2005 hasta abril de 2011 se realizaron 491 trasplantes en pacientes VHC positivos. De ellos, 12 pacientes (2,44%) recibieron un injerto de donante infectado por VHC. Realizamos en estos últimos el análisis microbiológico de la carga viral y genotipo en el suero del donante. Se comparan las supervivencias de injerto y receptor, así como la frecuencia y severidad de hepatitis entre los receptores que obtuvieron órganos VHC positivos y un grupo control.

Resultados: En 11 sueros de donantes considerados VHC positivos mediante determinación urgente positiva de anticuerpos anti VHC, se analizó de modo diferido la carga viral por PCR, confirmándose su positividad en tan solo tres casos (27,2%). Se comparó la supervivencia de estos pacientes e injertos, así como la frecuencia, precocidad y gravedad de recidiva de hepatitis, con un grupo control de 48 trasplantados por cirrosis VHC que recibieron injertos VHC negativos sin apreciarse diferencias significativas. En solo uno de los pacientes que recibieron un hígado PCR+ para VHC se objetivó hepatitis grave postrasplante (33%).

Conclusión: No se han objetivado diferencias estadísticas significativas en cuanto a la supervivencia de los injertos y los pacientes analizados con respecto al grupo control. Un elevado porcentaje de injertos con serologías positivas para VHC, considerados para su utilización, no presentan replicación vírica real, ofreciendo buenos resultados para su utilización en trasplante hepático, siendo determinante para la decisión de su uso la biopsia extemporánea.

Comunicaciones orales IV

O-27. CÉLULAS PROGENITORAS DE MÉDULA ÓSEA EN DISTINTOS MODELOS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA

F.J. Aranguren^a, E. Solanas^b, J. Godino^b, J.A. Moreno^c, M.A. de Gregorio^d, J. Medrano^d, J.C. Segovia^e, O. Bernal^e, S. Lorente^a y M.T. Serrano^a

^aHepatología y Trasplante Hepático. Servicio de Digestivo.

^cServicio de Hematología. ^dServicio de Radiología Intervencionista. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España. ^bIIS. IAC+S Zaragoza. España. ^eCIEMAT. Hematopoyesis y Terapia Génica. Madrid. España.

Introducción: El trasplante de células madre de médula ósea (MO) se está comenzando a utilizar como tratamiento de enfermedades hepáticas, sin embargo se conoce muy poco del papel que estas células juegan en la regeneración hepática. Factores de crecimiento y citoquinas tales como HGF, SDF-1, VEGF y algunas interleuquinas, son liberados durante la lesión hepática y podrían actuar como estimuladores de la migración de progenitores de MO. Aunque hay datos en animales que apoyan esta hipótesis, hay poca información disponible, sobre estos fenómenos, en humanos.

Objetivos: Estudiar el papel de los progenitores de MO en distintos modelos de enfermedad hepática en humanos.

Pacientes y métodos: Estudio mediante citometría de flujo de precursores de MO marcados con CD34, CD131, CXCR4, VEGF-2R, c-KIT en sangre periférica de 16 pacientes con Hepatitis Aguda (HA), 7 con cirrosis hepática (CH), 7 hepatitis aguda sobre crónica (ASC) y 7 controles sanos (CS). Cuantificación mediante tecnología luminex en sangre periférica y de suprahepáticas de factores de crecimiento y citoquinas (VEGF, HGF, SDF-1, G-CSF, SCF, MPP9, IL-3, IL-6 y IL-8).

Resultados: En los pacientes con HA se detectó movilización de progenitores de MO. En este grupo las células CD34+ supusieron el $0,052\% \pm 0,03$ vs $0,020\% \pm 0,01$ en pacientes con CH, y las células VEGFR-2+ el $0,078\% \pm 0,08$ vs $0,017\% \pm 0,09$. El grupo de pacientes con HA presentó también unos mayores niveles de VEGF ($933,4 \pm 824,7$ pg/ml vs 464 ± 730 pg/ml) y HGF ($6.700,9 \pm 4.561$ pg/ml vs $1.930,6 \pm 886$ pg/ml) que los pacientes con CH. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Los niveles de HGF fueron tres veces superiores en la sangre de venas suprahepáticas (24.879 ± 31.119 pg/ml) que en sangre periférica (8.038 ± 8.613 pg/ml).

Conclusión: Factores de crecimiento liberados en la hepatitis aguda parecen inducir una movilización de precursores de médula ósea, indicando que éstos podrían jugar un papel importante en la regeneración hepática en humanos.

O-28. PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD ÓSEA EN LOS PACIENTES CIRRÓTICOS POTENCIALES CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

A. Alcalde Vargas^a, J.M. Pascasio Acevedo^a, I. Gutiérrez Domingo^a, R. García-Jiménez^b, J.M. Sousa Martín^b, M.T. Ferrer Ríos^a, M. Sayago Mota^a, A. Giráldez Gallego^a y M.A. Gómez Bravo^c

^aUGC Aparato Digestivo. ^bServicio de Medicina Nuclear. ^cSección de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Objetivos: Estudiar la prevalencia y características de la enfermedad ósea (EO) en cirróticos evaluados para trasplante hepático (TH).

Métodos: Estudio retrospectivo de cirróticos candidatos a TH. Se analiza la prevalencia de EO mediante densitometría ósea en cadera/cuello femoral y columna lumbar (osteopenia y osteoporosis definida por la densidad mineral ósea - T score- según criterios de la

OMS) y su asociación con variables demográficas, clínicas, etiología y función hepática, mediante análisis de regresión logística uni y multivariante.

Resultados: 486 pacientes (79% hombres), de $53 \pm 8,8$ años (21-69), 62,6% fumadores, 23,7% diabéticos. Índice de masa corporal (IMC) $28,8 \pm 5,7$ (16-43). Child-Pugh: A (22%), B (51%), C (27%). MELD $14,6 \pm 5,4$ (7-33). Etiología: alcohol (59%); VHC (32%); VHB (10%); cirrosis biliar primaria (CBP) (2,3%); cirrosis biliar secundaria (CBs) (2%), otras (10%). Presentaron EO global, 350 pacientes (72%): cadera total, 26% (osteopenia 32%; osteoporosis 4%); cuello femoral, 48% (osteopenia 43%; osteoporosis 5%); columna, 63% (osteopenia 40%; osteoporosis 23%). En el análisis univariante supusieron mayor riesgo de EO: sexo femenino (OR: 1,88; $p = 0,023$) y menor IMC (OR: 0,95; $p = 0,012$). En el análisis multivariante resultaron significativas: sexo femenino (OR: 2,43; $p = 0,004$), IMC (OR: 0,96; $p = 0,016$) y consumo de tabaco (OR: 1,59; $p = 0,043$). La CBP presentó EO en el 100% de los casos. Al ajustar la prevalencia de EO a la edad (Z score) en relación a la definida por la T score se observó una disminución de la misma, tanto en cuello femoral (20% vs 48%) como en columna (44% vs 63%).

Conclusión: Más del 70% de los cirróticos evaluados para TH presentan EO, especialmente frecuente en columna. La cirrosis constituye un factor de riesgo importante de EO que se mantiene al ajustar los valores de densidad mineral ósea a la edad. El sexo femenino, el menor IMC y el consumo de tabaco son los principales factores de riesgo de EO en cirróticos.

O-29. MONITORIZACIÓN DE RNA-VHC A LA SEMANA 12 TRAS TRATAMIENTO CON PEG-INTERFERÓN Y RIBAVIRINA PARA PREDECIR LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN PACIENTES CON RECURRENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C TRAS TRASPLANTE HEPÁTICO

I. Campos-Varela^a, L. Castells^a, I. Bilbao^b, M. Bes^c, H. Allende^d, R. Charco^b y J.I. Esteban^a

^aUnidad de Hepatología. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitari Vall d'Hebron. ^bUnidad de Trasplante Hepático. Departamento de Cirugía HBP y Trasplante.

^cLaboratorio de Seguridad Transfusional. Banc de Sang i Teixits (BST). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra. Barcelona. España.

^dDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra. Barcelona. España.

Objetivos: Evaluar la validez de la determinación del RNA del virus hepatitis C (VHC) a las 12 semanas (S+12) tras tratamiento antiviral para predecir la respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes trasplantados hepáticos (TH) tratados con peg-interferón y ribavirina por recurrencia de infección por VHC.

Pacientes y métodos: Se incluyeron pacientes TH por VHC tratados entre 2001 y 2010 y con respuesta viral al final de tratamiento definida como RNA-VHC negativo al final de tratamiento y con RNA-VHC disponible a las S+12 y S+24. Hasta 2006 se realizó determinación de VHC-RNA mediante PCR cualitativa (límite de detección 50 UI/mL) y cuantificación mediante PCR cualitativa (límite de detección 600 UI/mL). Desde 2007 se realizó mediante PCR a tiempo real (límite de detección 15 UI/mL). El valor predictivo positivo (VPP) se definió como la probabilidad de RVS en pacientes con RNA-VHC negativo a las S+12 y S+24 tras tratamiento.

Resultados: De los 162 pacientes tratados durante ese periodo, 57 (35%) alcanzaron respuesta al final de tratamiento y fueron incluidos. De estos, 45 (79%) pacientes alcanzaron RVS y 12 (21%) recidivaron. En la S+12, el RNA-VHC era indetectable en 45 (79%) pacientes y todos alcanzaron la RVS. Con un VPP para RVS

de 100% (IC95% 75,8%-100%) en la S+12. No hubo recidivas tras la semana 12.

Conclusión: Nuestros resultados muestran que la negatividad del RNA-VHC en la S+12 tras tratamiento tiene un VPP elevado para predecir RVS. La determinación de RNA-VHC en la S+12 tiene tanta validez como en la S+24 y debe por tanto ser considerado para identificar la RVS en pacientes TH por VHC que reciben tratamiento con peg-interferón y ribavirina.

O-30. CINÉTICA VIRAL DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C DURANTE TRATAMIENTO ANTIVIRAL POSTRASPLANTE: EFECTO DEL TIPO DE INMUNOSUPRESIÓN BASAL

C. Ortiz Cantó^a, F.X. López-Labrador^b, J.J. Abellán^b, A. Rubín^c, V. Aguilera^c, M. Giménez^a, M. Prieto^c y M. Berenguer^c

^aUnidad de Inmunidad Experimental. ^cUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático. CIBEREHD. Hospital La Fe. Valencia. España.

^bCentro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP)/ Departamento de Microbiología/Institut Cavanilles. Universitat de València. CIBER-ESP. Instituto de Salud Carlos III.

Introducción: La terapia antiviral de la hepatitis C recurrente tras el trasplante de hígado (OLT) tiene una eficacia limitada y hay una necesidad de identificar factores pronóstico asociados con la respuesta (ETR) y respuesta sostenida virológica (SVR).

Objetivos: Determinar los modelos de cinética viral asociados a ETR y SVR en el tratamiento con peg-IFN+ribavirina en OLT con diferente inmunosupresión de base (tacrolimus-Tac/ciclosporina-CsA).

Métodos: Estudio cinética RNA-VHC en 16 pacientes OLT (Tac+alfa-2a, n = 4; Tac+alfa-2b, n = 4; CsA+alfa-2a, n = 4; CsA+alfa-2b, n = 4) y en 4 pacientes HCV+vos no OLT, en muestras basal, 3, 6, 12 horas, días 1-6, y semanas 4, 12, 24, 48 y 78.

Resultados: De los 16 pacientes OLT, 12 fueron ETR (4/4, 2/4, 3/4, y 3/4 Tac-a2a, Tac-a2b, CsA-a2a, o CsA-a2b, respectivamente), 5 recayeron, y 7 SVR (4/4, 1/4, 2/4, y 0/4 Tac-a2a, Tac-a2b, CsA-a2a, o CsA-a2b, respectivamente). El descenso de la viremia tras 48h, 1 o 4 semanas no fue significativamente distinto entre los 4 subgrupos, hubo una tendencia a declive más rápido en Tac-a2a (4/4 SVR). 9/12 pacientes OLT con ETR mostraron cinética trifásica. Los tres pacientes restantes (todos CsA) mostraron cinética monofásica/bifásica (sin primera fase), y uno alcanzó SVR. En general, durante las primeras 48 h e tiempo de vida medio de los viriones ($t_{1/2}$) fue más corto en pacientes con ETR que alcanzaron SVR ($p = NS$).

Conclusión: En la hepatitis recurrente C, no hay diferencias en la cinética viral temprana entre pacientes tratados con peginterferón alfa-2a o alfa-2b, pero sí dependiendo de la inmunosupresión de base. En pacientes bajo CsA, se observan modelos monofásicos/bifásicos con un descenso retardado de la viremia. Se necesitan por tanto, más estudios con un mayor tamaño muestral que evalúen el impacto de estas diferencias.

O-31. INMUNOSUPRESIÓN DE BASE EN TRASPLANTADOS HEPÁTICOS (TH) BAJO TRATAMIENTO ANTIVIRAL. IMPACTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA TOLERANCIA

A. Rubín^a, V. Aguilera^a, M. Prieto^a, M. García^b y M. Berenguer^a

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático. CIBEREHD. ^bUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital La Fe. Valencia. España.

Introducción: Existe controversia en relación al efecto que tiene el inhibidor de calcineurina (ICN) (ciclosporina-Csa- vs tacrolimus-Tac) sobre la respuesta viral sostenida (RVS). La toxicidad de la ribavirina depende en gran medida de la insuficiencia renal basal.

Objetivos: Evaluar el impacto de la insuficiencia renal en una cohorte de pacientes TH tratados con pegIFN + ribavirina en función del ICN (Csa vs Tac).

Métodos: Entre enero de 2004 y octubre de 2010 se trataron 182 pacientes con pegIFN y ribavirina por hepatitis C recurrente (Tac = 104, Csa = 78). Las características basales evaluadas incluyendo edad, sexo, edad del donante, carcinoma hepatocelular, diabetes, estadio de fibrosis pre-tratamiento y porcentaje de cirrosis, genotipo y dosis de pegIFN y ribavirina de inicio fueron similares entre ambos grupos a excepción del grado de insuficiencia renal pre-tratamiento (MDRD < 60 ml/min): 17% en el grupo de Tac vs 28% en el grupo de Csa ($p = 0,0079$).

Resultados: No se encontraron diferencias en la RVS entre ambos grupos (43% en Csa frente a 41% en Tac, $p = ns$). Sin embargo, los pacientes en el grupo de Csa desarrollaron más frecuentemente anemia (hemoglobina < 10 g/dl) (82% vs 60%, $p = 0,001$), requirieron más frecuentemente EPO (75 vs 53%, $p = 0,002$), reducciones de RBV durante el tratamiento (45% vs 31%, $p = 0,035$) así como interrupciones prematuras del tratamiento antiviral (45% vs 31%, $p = 0,05$).

Conclusión: El inmunosupresor de base no tiene impacto en la RVS. Sin embargo, los pacientes con Csa tienen peor tolerancia al tratamiento antiviral, probablemente debido a mayor toxicidad por RBV secundaria a la insuficiencia renal pre-tratamiento.

O-32. EVOLUCIÓN Y MANEJO A LARGO PLAZO POSTTRASPLANTE HEPÁTICO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL PRETRASPLANTE

I. Bilbao^a, C. Dopazo^a, J.L. Lázaro^a, L. Castells^b, R. Rodríguez^a y R. Charco^a

^aCirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes Digestivos.

^bDepartamento de Medicina Interna-Hepatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Objetivos: Analizar la evolución y el manejo a largo plazo de pacientes con insuficiencia renal pre-TH, en comparación con los que no lo tienen.

Material y métodos: Desde 1990 a 2010, 933 TH en 857 pacientes han sido realizados en nuestro centro. 149 pacientes (Grupo A) tenían insuficiencia renal pre-TH y 679 pacientes (Grupo B) no. Hemos analizado las diferencias en el manejo y resultados entre ambos grupos.

Resultados: Los pacientes en el Grupo A tenían: UNOS/Child-Pugh mas grave, había menos pacientes VHC (+) con HCC, y sufrían mas HTA y cardiopatía pre-TH. Además recibieron donantes más jóvenes, tuvieron más estancia en UCI y menor incidencia de rechazos. La mitad de los pacientes recibieron inmunosupresión inicial con antiCD25+MMF ± dosis bajas de tacrolimus. Al año del TH la mayoría estaban en doble/triple terapia con MMF/mTORi + ST y dosis bajas de tacrolimus. A los 5 años, la mayoría estaban exentos de ACN o a dosis bajas. Los pacientes del grupo A tenían mayores valores de creatinina que el grupo B a 1, 3, 5, 10 años: (1,8-1,7-1,9-3,5 vs 1,6-1,4-1,3-1,5) y mas necesidad de diálisis. Los pacientes que requirieron en el seguimiento un trasplante renal fueron 3 (2%) en el grupo A vs 5 (0,7% en el grupo B). La supervivencia actuarial a 1a, 3a, 5a, 10a fue: 84-75-69-56 vs 69-65-58-47 ($p = 0,001$). 54 pacientes murieron con o por insuficiencia renal, 20 (13,4%) en Grupo A y 34 (5%) en grupo B, la mayoría durante el primer año.

Conclusión: La insuficiencia renal pre-TH es uno de los mayores retos en el manejo post-TH. Con una inmunosupresión individualizada basada en dosis bajas o ausentes de ACN, los resultados a largo plazo son aceptables y la mayoría recobra su función renal.

O-33. PROCESOS DE FRACASO TARDÍO DEL INJERTO EN NIÑOS: EXPERIENCIA EN 1998-2009

E. Frauca^a, G. Muñoz-Bartolo^a, M.D. Lledin^a, L. Hierro^a, C. Camarena^a, A. de la Vega^a, M.C. Díaz^a, E. Collantes^b, M. Gámez^a, M. López Santamaría^c y P. Jara^a

^aServicio de Hepatología y Trasplante. ^bDepartamento de Anatomía Patológica. ^cCirugía de Trasplante. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

Objetivos: Describir procesos que conducen a retrasplante tardío (reTHt).

Métodos: Entre 1/1998-12/2009 hubo 15 niños con ReTHt (> 1 año después de TH); 12 sobrevivieron > 1 año. Fueron revisados los datos de 11 supervivientes (1 con 2 reTHt). En total se analizaron 12 procesos de enfermedad. El diagnóstico, según explante fue: rechazo crónico (RC) en 6, patología biliar (PB) en 4, ambas (RC+PB) en 1 y necrosis isquémica (IN) en 1. La recuperación se evaluó en seguimiento de 1-12 años.

Resultados: La enfermedad del injerto duró 6-48 meses (media: 30), con síntomas durante 2-48 meses ($m = 8$). ReTHt fue realizado 1.1-15 años tras TH1. Antecedentes: 1 reconstrucción de trombosis portal (TVP) en pos-TH1 inmediato (RC+PB), 1 retirada inmunosupresión (IS) por PTLD (RC), 3 hipogammaglobulinemia (2PB, 1RC), 1 HAI de novo (RC), 2 colangitis (2PB). Los datos clínicos llevaron al diagnóstico pre-ReTHt de PB (2), RC (7), dudoso PB-RC (2) y desconocido (1). El explante no coincidió con el diagnóstico previo en 3.

Tratamiento: IS fue aumentada en 10, con esteroide, tacrolimus (TAC), MMF (5), basiliximab (2) y rapamicina (4). Antes del ReTHt: el FGE disminuyó a 28-60 ml/min en 8 niños. Había hipertrrofia de ventrículo izquierdo (HVI) en 9. Cinco niños (3RC, 1NI, 1PB) desarrollaron insuficiencia renal, anemia, esquistocitos y trombopenia. La microangiopatía sucedió 1-16 meses pre-ReTHt y se resolvió con ciclosporina (2), < TAC (1), retirada de TAC (1), ReTHt (1). Pre-ReTHt todos estaban ictericos, 10 con prurito, 4 con ascitis/sangrado. El laboratorio final fue: bilirrubina m: 16,4 mg/dL, GGT m: 1016 U/L, ALT m: 270 U/L, hipercolesterolemia en 11, hipoalbuminemia en 7. El explante mostró: ductopenia (2), ductopenia+arteriopatía (3), ductopenia+inflamación del conducto biliar principal (1), ductopenia+dilatación sinusoidal+congestión centrolobular (1), necrosis centrolobular (1), fibrosis biliar+proliferación ductal (2), colangitis aguda+crónica (2). Post-ReTHt la HVI remitió (incluidas 3 obstructivas, bajo ciclosporina), FGE es > 70 ml/min en 8 casos. Dos padecen complicaciones (TVP 1, Budd-Chiari 1).

Conclusión: Los procesos de enfermedad de injerto que motivan ReTHt asocian con frecuencia deterioro renal e HVI. En 5/12 hubo microangiopatía. El daño renal y cardíaco mejoró tras ReTHt en la mayoría.

O-34. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA REACTIVACIÓN E INFECCIÓN “DE NOVO” DEL VHB EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

M.L. González-Diéguez^a, V. Cadahía^a, M. Rodríguez^b, S. Melón^b, C. Navascués^a, C. Bernardo^c, I. González-Pinto^c y M. Rodríguez^a

^aDigestivo. ^bMicrobiología. ^cCirugía. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

Objetivos: Determinar la tasa de reactivación del VHB en trasplantados con infección crónica (HBsAg positivo) y de hepatitis B “de novo” en pacientes que recibieron un hígado de receptor anti-HBc positivo, así como valorar la eficacia de los antivirales de tercera generación.

Material y métodos: 17/275 (6,2%) trasplantados entre 2002-2011 tenían infección crónica por VHB (HBsAg+) y 31 pacientes (11,2%) recibieron un hígado de donante antiHBc positivo. Catorce de los 17 pacientes HBsAg+ (82%) recibieron profilaxis antiviral con lami-

vudina, 2 con adefovir y 1 con tenofovir. Todos recibieron gammaglobulina (HBIG). En 7 pacientes con bajo riesgo de reactivación (DNA VHB negativo pre-trasplante, hepatitis fulminante por VHB y coinfección/sobreinfección por VHD) se suspendió la gammaglobulina entre los 6-12 meses y se vacunaron frente al VHB. Los pacientes trasplantados con un hígado antiHBC positivo recibieron profilaxis solo con lamivudina.

Resultados: Uno de los 17 (5,8%) pacientes HBsAg+ presentó una reactivación del VHB a los 51 meses posttrasplante (suspendida gammaglobulina a los 12 meses). Se asoció tenofovir al tratamiento negativizando el DNA-HB al mes y aclarando el HBsAg a los 6 meses. De los 31 pacientes con hígados antiHBC positivos, 4 (13%) no cumplieron correctamente la profilaxis con lamivudina y desarrollaron

hepatitis B “de novo”. Dos presentaron una hepatitis aguda tras suspender la profilaxis con lamivudina. Los otros 2 no habían recibido profilaxis por desconocimiento del estado antiHBC del donante. Los 4 pacientes aclararon el HBsAg con tratamiento antiviral (retratados con lamivudina, 1 tratado con adefovir+lamivudina y otro con entecavir).

Conclusión: La retirada de la HBIG en pacientes con infección crónica VHB aumenta el riesgo de reactivación viral. La profilaxis sólo con lamivudina es suficiente para prevenir la infección “de novo” del VHB en los pacientes con hígados de donantes antiHBC positivo. Los antivirales de tercera generación son seguros y eficaces para el tratamiento de la reactivación y hepatitis “de novo” del VHB.