

COMUNICACIONES ORALES

XXXVIII Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 20-22 de febrero de 2013

Sesión general 1

Moderadores: Elba Llop (Madrid) y Trinidad Serrano (Zaragoza)

LA ALBÚMINA RESTAURA LA AUTORREGULACIÓN RENAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA AVANZADA EJERCIEndo UN EFECTO ESTABILIZADOR SOBRE EL ENDOTELIO

R. García Martínez, F. Andreola, G. Mehta, L. Noiret, A. Habtesion, N. Davies, R. Mookerjee y R. Jalan

Liver Failure Group. UCL Institute for Liver and Digestive Health. The Royal Free Hospital. London. RU.

Introducción: Las alteraciones hemodinámicas de la insuficiencia hepática avanzada (IHA) se asocian a disfunción endotelial. La infusión de albumina es eficaz en el tratamiento de la disfunción renal en IHA aunque se desconocen los mecanismos subyacentes. Entre sus propiedades pleiotrópicas la albumina podría tener un efecto estabilizador endotelial.

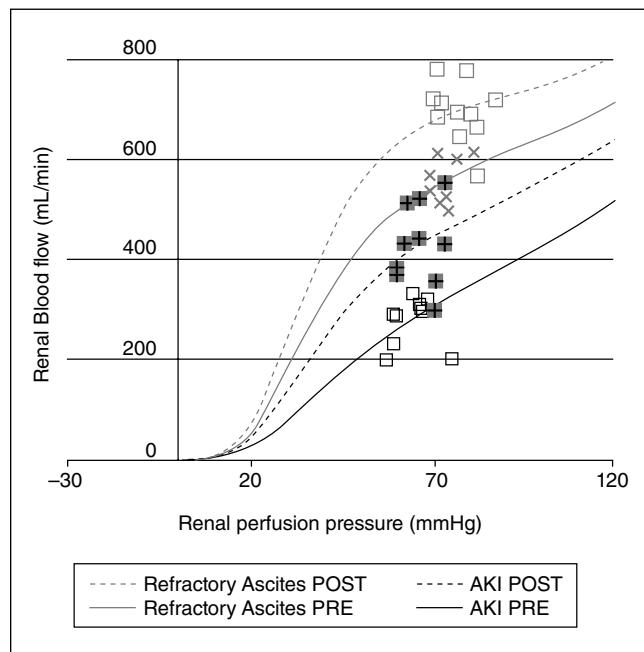
Objetivos: Investigar el efecto de la albumina sobre la función endotelial *in vitro* e *in vivo* y su correlación con la autorregulación renal en IHA.

Métodos: *In vitro:* células endoteliales (HUVECs) fueron estimuladas con LPS con o sin preincubación con albumina. Se estudiaron marcadores de activación celular (E-selectin, VCAM1), y presencia intracelular de albumina y marcadores de estrés oxidativo (ROS). *In vivo:* se estudió la activación endotelial (von Willebrand factor -vWF- y dimetilarginina asimétrica -ADMA-) en ratas analbuminémicas (NAR) y control. Pacientes con ascitis refractaria ($n = 12$) o ACLF-AKI ($n = 10$) recibieron albúmina 60 g/d durante 3-4 días. Se midió el flujo sanguíneo renal (RBF), marcadores de función endotelial (vWF, nitritos -NO-) y estrés oxidativo (isoprostano-F2a) basalmente y post-tratamiento.

Resultados: La exposición de HUVECs al LPS indujo un aumento de marcadores de activación endotelial (E-selectin, VCAM-1, < 0.05) que se atenuaron con albumina. Las HUVECs internalizaron la albumina y esto se asoció a una menor presencia de ROS intracelular. En concordancia, la analbuminemia se asoció a mayor activación endotelial (vWF y ADMD, < 0.05). En los 2 grupos

de pacientes la infusión de albumina conllevo una mejoría hemodinámica y un desplazamiento de la curva de autorregulación renal hacia la normalidad (fig. 1). Asimismo se observó una mejoría de la función renal (creatinina < 0.05), estrés oxidativo (isoprostano-F2a, < 0.05) y activación endotelial (vWF y NO). La mejoría en el RBF se correlacionó con los cambios en vWF ($r^2 = 0.55$, $p < 0.001$).

Conclusiones: el albumina mejora la activación endotelial inducida por el LPS *in vitro* e *in vivo*. La infusión de albumina en pacientes con IHA mejora la autorregulación renal correlacionándose con la mejoría de la activación endotelial. Esto resulta en una mejoría de la función renal. Estos resultados apoyan un efecto estabilizador de la albumina sobre la función endotelial. (Véase figura).



CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS PUEDEN RESCATAR IN VITRO MUTACIONES DEL GEN ABCB4 ASOCIADAS A ENFERMEDADES COLESTÁSICAS INFANTILES

R. Gordo-Gilart^a, S. Andueza^a, L. Hierro^b, P. Jara^b y L. Álvarez

^aHospital Universitario La Paz-IdiPAZ. España.

^bServicio de Hepatología Infantil y Trasplante Hepático. Hospital Infantil Universitario La Paz-IdiPAZ. España.

Introducción y objetivos: Mutaciones en el gen ABCB4, que codifica la flopasa MDR3, responsable de la translocación de fosfatidilcolina en la membrana canalicular del hepatocito, han sido asociadas a varias enfermedades colestásicas de distinta gravedad. La mayor patogenicidad ha sido atribuida a mutaciones que llevan la pérdida de expresión de la proteína en la membrana canalicular. El presente estudio fue dirigido a: 1) Determinar el efecto de 14 mutaciones de ABCB4, identificadas en niños con hepatopatías colestásicas, sobre la localización subcelular de MDR3. 2) Evaluar in vitro el potencial de chaperonas farmacológicas para restituir la expresión en membrana de mutantes de MDR3 que presentan retención en el retículo endoplásmico.

Métodos: Catorce mutantes de MDR3 (R47Q, G68R, T82N, T175A, T201M, G228R, A250T, S320F, P352L, D459H, P479L, A934T, S978P y E1118K) fueron generados en el plásmido pReceiver/MDR3 mediante mutagénesis dirigida, y expresados en células polarizadas MDCK II. La localización subcelular de cada forma mutada se analizó por microscopía confocal, utilizando un anticuerpo monoclonal anti-MDR3. En los tratamientos con chaperonas farmacológicas, se ensayaron dosis de 1, 2,5 y 5 mM de 4-fenilbutirato, y de 1,2,5 y 5 uM de curcumina.

Resultados: Ensayos de transfección celular en la línea MDCK-II, carente de MDR3, revelaron que 10 de las 14 mutaciones analizadas (R47Q, T82N, T175A, T201M, A250T, S320F, P352L, P479L, S978P y E1118K) no alteran la correcta localización de MDR3 en la membrana apical. Por el contrario, las mutaciones G68R, G228R, D459H y A934T, presentes en niños con hepatopatía grave, produjeron la acumulación intracelular de la proteína, con ausencia total de expresión en la membrana apical. Ensayos de colocalización con el marcador calnexina evidenciaron la retención de los cuatro mutantes en el retículo endoplásmico, sugiriendo un defecto en el correcto plegamiento de la proteína. Esta posibilidad se confirmó en los mutantes G228R y A934T, que mostraron una localización predominante en la membrana apical cuando las células fueron incubadas a baja temperatura (30 °C). La administración de dosis farmacológicas de compuestos de uso clínico con actividad de chaperona -2,5 mM de 4-fenilbutirato o 2,5 uM de curcumina- fue capaz de revertir el efecto de estas mutaciones y restaurar el tráfico normal de la proteína a la membrana apical. Ninguna de estas aproximaciones fue eficaz en el restablecimiento de la expresión en membrana de los mutantes G68R y D459H.

Conclusiones: La mayoría de las mutaciones del gen ABCB4 identificadas en niños con trastornos colestásicos afectan presumiblemente a la funcionalidad de MDR3, dado que no comprometen su expresión canalicular. Mutaciones específicas que causan la retención de MDR3 en el retículo endoplásmico son susceptibles de ser rescatadas con chaperonas de uso clínico. Esta observación abre la posibilidad de realización de tratamientos farmacológicos personalizados.

TELAPREVIR 2 VECES AL DÍA PROPORCIONA SIMILAR EFICACIA QUE SU ADMINISTRACIÓN CADA 8 HORAS EN PACIENTES CON GENOTIPO 1 DEL VHC. RESULTADOS DEL ESTUDIO OPTIMIZE

M. Buti^a, K. Agarwal^b, Y. Horsmans^c, W. Sievert^d, E. Janczewska^e, S. Zeuzem^f, L. Nyberg^g, R.S. Brown Jr.^h, M. Rizzettoⁱ, R. Parana^j, S. de Meyer^k, D. Luo^l y J. Witek^l

^aHospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. CIBERehd Instituto de Salud Carlos III. España.

^bKings College Hospital. London. RU.

^cCliniques Universitaires Saint-Luc. Université Catholique de Louvain. Brussels. Bélgica.

^dMonash Medical Centre and Monash University. Melbourne. Australia.

^eOutpatients Clinic for Hepatology. Myslowice. Polonia.

^fJohann Wolfgang Goethe University Medical Center. Frankfurt am Main. Alemania.

^gKaiser Permanente. San Diego. CA. EE.UU.

^hColumbia University College of Physicians and Surgeons. New York. NY. EE.UU.

ⁱUniversity of Torino. Torino. Italia.

^jMedical School. Federal University of Bahia. Bahia. Brasil.

^kJanssen Infectious Diseases BVBA. Beerse. Bélgica.

^lJanssen Research & Development LLC. Titusville. NJ. EE.UU.

Introducción: El estudio ADVANCE demostró que la triple terapia con telaprevir (TVR) cada 8 horas (c8h) tenía una eficacia superior a la doble con interferón pegilado alfa-2a (P) y ribavirina (R). OPTIMIZE, es un estudio internacional de Fase III, de no inferioridad, aleatorizado, abierto, que compara la administración de telaprevir 2 veces al día (bid) frente a c8h.

Métodos: Pacientes naïve con VHC genotipo 1 aleatorizados a TVR 750 mg c8h o 1.125 mg bid en combinación con P 180 µg/semana y R 1.000 o 1.200 mg/día durante 12 semanas, seguidas de 12 semanas con PR si ARN-VHC era < 25 IU/ml en semana 4 o 36 semanas si no. El objetivo primario fue RVS12. El margen preestablecido de no inferioridad fue -11%.

Resultados: 744 pacientes aleatorizados y 740 tratados. 60% hombres, 92% caucásicos, 15% con fibrosis en puentes, 14% con ci-

Resultado del tratamiento	TVR12(c8h)/PR (n = 371) (%)	TVR12(bid)/PR (n = 369) (%)
RVS12	270/371 (72,8)	374/369 (74,3)
RVS por estadio de fibrosis	209/268 (78,0)	213/264 (80,7)
RVS por genotipo de IL28B	61/103 (59,2) 92/106 (86,8) 141/208 (67,8) 37/57 (64,9)	61/105 (58,1) 97/105 (92,4) 139/206 (67,5) 38/58 (65,5)
Fracaso virológico durante el tratamiento*	36/371 (9,7)	38/369 (10,3)
Recaída**	19/293 (6,5)	23/300 (7,7)

*Regla de parada o breakthrough. **En pacientes con ARN-VHC < 25 IU/ml al final del periodo del tratamiento.

rrosis compensada, 85% tenían ARN-VHC basal = 800.000 IU/mL, 57% G1a y 29% con IL28B CC. Los resultados fueron similares entre los 2 regímenes (tabla). TVR bid vs c8h fue no inferior: diferencia 1,5% (IC95% -4,9%, 12,0%). 69% de los pacientes en el grupo de TVR bid vs 67% en c8h alcanzaron RVR y fueron elegibles para un tratamiento de 24 semanas. El perfil de efectos adversos (EAs) fue en general similar. Los EAs más frecuentes fueron fatiga (47,3%), prurito (42,7%), anemia (41,6%), náusea (36,5%) y reacción cutánea (35,3%). Los EAs que llevaron a la discontinuación de TVR incluyeron reacción cutánea (5,3%), anemia (4,6%), prurito (2,6%), fatiga (1,2%) y exantema maculopapular (1,1%). Se reportaron EAs graves en 8,5% de los pacientes (durante la fase de triple terapia) (véase tabla pág. anterior).

Conclusiones: En este estudio, con un alto porcentaje de pacientes con fibrosis en puentes o cirrosis, la eficacia de 1.125 mg de telaprevir 2 veces al día fue no-inferior a 750 mg c8h, ofreciendo la posibilidad de simplificar la pauta a los pacientes con VHC genotipo 1. La seguridad y tolerabilidad fueron en general similares y consistentes con el perfil conocido de telaprevir.

EL TIEMPO A PROGRESIÓN DE AFP COMO PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON SORAFENIB

O. Castaño Fernández^a, L. Blanco-García^a, A. Mesa-Álvarez^b, P. Martínez-Camblor^c, R. Pérez-Álvarez^a, C. Álvarez-Navascués^a, M.L. González-Diéguez^a, V. Cadahía-Rodrigo^a, M. Rodríguez^a y M. Varela^a

^aSección de Hepatología. Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

^bServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

^cOficina de Investigación Biomédica (OIB/Ficyt). Oviedo. España.

Introducción: Sorafenib (SOR) es el tratamiento de elección para pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado. El tiempo a progresión radiológica (criterios mRECIST) puede ser un indicador de supervivencia, pero su evaluación es compleja y costosa. Algunos autores señalan que ciertos efectos adversos iniciales como la HTA de mal control o el síndrome mano-pie, así como los cambios producidos en la AFP con el tratamiento, pueden tener utilidad pronóstica.

Objetivos: Identificar variables clínicas/analíticas con utilidad pronóstica en pacientes con CHC tratados con SOR.

Métodos: Estudio unicéntrico, observacional, prospectivo, de CHC tratados con SOR, excluidos aquellos que recibieron SOR en ensayos clínicos, recidiva post-trasplante y/o combinados con Y90/ radiocirugía. Se registraron variables clínicas/analíticas desde el inicio de SOR, efectos adversos y eventos graves (escala CTAEv3.0), así como las modificaciones de SOR a lo largo del tiempo. El tiempo a progresión de AFP se definió como el periodo desde el inicio de SOR hasta el momento en que la AFP inicia el ascenso tras el nadir; y en aquellos con AFP normal, hasta el momento en que la AFP > 20 ng/mL (medición mensual).

Resultados: De julio-2007 a octubre-2012 se incluyeron 122 pacientes: edad media 63 años, varones 102, cirrosis 102. Etiología: alcohol 50 (41%), virus C 33 (27%), mixto (VHC + alcohol) 14 (12%), virus B 5 (4%). Estadiaje: BCLC-A 1, BCLC-B 28, BLCL-C 93 (61 invasión vascular, 31 metástasis); Child-Pugh A 96, asintomáticos 78 (ECOG-PS 0). Supervivencia media (SM) global desde inicio de SOR 10,9 meses; SM en los que el inicio de SOR fue antes de 1-enero-2012 (n = 99): 13,7 meses (IC95% 10,9-16,4). Bajada de SOR y suspensión temporal en 82 (68%) y 52 (43%) pacientes respectivamente; SOR mantenido a dosis plenas en 34 (29%). Efectos graves (CTCAE grado 3-4): 17 cardiovasculares, 12 cutáneos, 11 hemorragias digestivas (8 por varices/gastropatía), 12 pancreatitis isquémicas, 11 descompensaciones de cirrosis, 11 infecciones. En nuestra serie, ni la HTA ni los efectos cutáneos CTCAE > 2 durante el primer trimestre fueron predictores de supervivencia. En 75 pacientes (62%) se produjo una elevación de AFP durante el tratamiento. El tiempo medio de progresión a AFP fue de 129 días. Aquellos con un tiempo a progresión de AFP > 3 meses (n = 28) tuvieron una mayor supervivencia en el periodo posterior, ajustado por edad, sexo y síntomas, p = 0,029, HR 0,457 (IC95% 0,227-0,921): 193 vs 326 días.

Conclusiones: Los pacientes con un tiempo a progresión de AFP > 3 meses alcanzan una mayor supervivencia posterior. Es preciso validar este resultado en otras poblaciones.

FACTORES PREDICTORES DE TOLERANCIA EN TRASPLANTE HEPÁTICO

R. García de la Garza^a, P. Sarobe^b, J. Merino^c, J.J. Lasarte^b, D. D'Avola^d, V. Belsue^b, J.A. Delgado^c, L. Silva^b, M. Iñarrairaegui^d, B. Sangro^d, I. Sola^e, F. Pardo^f, J. Quiroga^d y J.I. Herrero^d

^aUnidad de Hepatología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

^bDivisión de Hepatología y Terapia Génica. Centro para la Investigación Médica Aplicada (CIMA). Pamplona. España.

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

^dUnidad de Hepatología. CIBERehd. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

^eServicio de Patología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

^fServicio de Cirugía General y Digestiva. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Introducción y objetivos: Algunos pacientes trasplantados hepáticos pueden abandonar a largo plazo el tratamiento inmunosupresor, sin desarrollar un rechazo del injerto, lo que se conoce como tolerancia inmunológica. Sin embargo, hasta el momento no disponemos de factores que nos permitan saber qué pacientes pueden ser tolerantes. El objetivo del estudio ha sido investigar qué factores previos a la retirada de la inmunosupresión, se asocian al desarrollo de tolerancia.

Métodos: Se estudiaron 24 pacientes adultos con efectos secundarios de la inmunosupresión o alto riesgo de neoplasia post-trasplante. Se les redujo la inmunosupresión de forma progresiva, hasta la completa retirada de la misma o hasta la presentación de alteraciones en las pruebas de función hepática. Se definió como tolerancia la completa retirada de la inmunosupresión, manteniendo pruebas hepáticas normales. Se compararon las siguientes características basales de los pacientes tolerantes y no tolerantes: variables clínicas: edad, sexo, indicación de trasplante, tiempo desde el trasplante e inmunosupresión basal; variables inmunológicas: recuento total de linfocitos y de cada subpoblación linfocitaria (T, B, natural killer, CD4+, CD8+, Treguladores), así como el índice de estimulación (IE) (cociente entre proliferación linfocitaria tras fitohemaglutinina versus proliferación sin estímulo).

Resultados: 15/24 (62,5%) pacientes fueron tolerantes, permaneciendo libres de inmunosupresión durante una mediana de 12 meses (RIC 6,5-20,5). En comparación con los no tolerantes, los pacientes tolerantes presentaron un mayor tiempo desde el trasplante hasta la retirada de inmunosupresión (mediana de 156 meses, RIC 100-195 vs 71 meses, RIC 51-104,5; p = 0,003) y un menor índice de estimulación (IE) linfocitaria basal (mediana de 7,49, RIC 2,06-22,93 vs 41,73, RIC 18,75-64,93; p = 0,01). Dividiendo la serie por las medianas (tiempo desde el trasplante > o < 10 años e IE > o < 20), se clasificaron a los pacientes en 3 grupos. Grupo A (> 10 años + IE < 20): tolerancia 7/7 (100%). Grupo B (> 10 años + IE > 20 o <

10 años + IE < 20): tolerancia 6/10 (60%). Grupo C (< 10 años + IE > 20): tolerancia 2/7 (28%).

Conclusiones: Un alto porcentaje de trasplantados hepáticos es tolerante a largo plazo. Dos variables sencillas como el tiempo transcurrido desde el trasplante y el índice de estimulación, pueden ayudar a identificar a los pacientes tolerantes.

AUMENTO DE LA DEFENSA FREnte A LA APOPTOSIS DURANTE LA REGENERACIÓN HEPÁTICA: PAPEL DE LA CARDIOTROFINA-1

E. Santa María Monasterio^a, S. Gárate Luzuriaga^b, E. Ibáñez Sopeña^b, M. Íñiguez Martínez^c, E. Martínez Ansó^b, A. Morales Muñoz^d, J.C. Fernández-Checa^d y J.M. Prieto Valtueña^a

^aUnidad de Hepatología. CIBERehd. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

^bDivisión de Hepatología y Terapia Génica. Centro para la Investigación Médica Aplicada (CIMA). Pamplona. España.

^cCentro de Investigación Biomédica de La Rioja. Logroño. España.

^dInstituto de Investigaciones Biomédicas (IIBB-CSIC). Barcelona. España.

Introducción y objetivos: La cardiotrofina-1 (CT-1) es una citoquina perteneciente a la familia de la IL-6, que se caracteriza por la señalización a través de un receptor común, gp130, y LIFR. La interacción con sus receptores desencadena las cascadas de señalización de STAT-3, MAPK y AKT, que modulan la expresión de genes implicados en la supervivencia y proliferación celular. Diversos trabajos desarrollados por nuestro grupo han puesto de manifiesto el papel hepatoprotector de CT-1 en diferentes modelos de daño hepático. En esta línea, el objetivo del trabajo fue estudiar la expresión hepática de esta citoquina durante la regeneración del hígado, así como dilucidar su papel en dicho proceso.

Métodos: Se establecieron cuatro grupos de animales: (1) ratones C57/BL6 salvajes sometidos a hepatectomía parcial, (2) ratones salvajes sometidos a operación simulada (sham), (3) animales deficientes en CT-1 (-/-) hepatectomizados y (4) ratones deficientes sometidos a laparotomía (4). El modelo de resección hepática (2/3) empleado fue el propuesto por Mitchell y Willenbring (2008). En ellos se midió el peso del hígado y se estudió la inducción de citoquinas prorregenerativas, la activación de cascadas de señalización, la expresión de genes tempranos implicados en la proliferación y supervivencia celular, así como la función mitocondrial mediante el analizador XF flux (Seahorse Biosciences).

Resultados: La expresión hepática y los niveles de suero de CT-1 se incrementaron a las 24 horas tras la resección. A pesar de que la ausencia de CT-1 no afectó a la recuperación de la masa inicial de hígado, la función hepática estuvo más alterada que la de los ratones silvestres. Asimismo, la deficiencia de CT-1 retardó la activación de la cascada de señalización de STAT-3. En concordancia con este dato, la inducción de la expresión de genes antiapoptóticos, que observamos tempranamente tras la hepatectomía en ratones silvestres, se vio atenuada en los ratones nulos para CT-1. Por tanto, CT-1 podría ser necesaria para defender a los hepatocitos regenerantes frente a la apoptosis y mantener su capacidad proliferativa en ambientes de daño hepatocelular. Con el fin de confirmar dicha hipótesis, se administró anticuerpo Jo2, que activa específicamente al receptor de muerte del ligando Fas, a ratones silvestres y CT-1 (-/-) previamente hepatectomizados o sometidos a operación simulada (sham). Los resultados obtenidos demuestran que la hepatectomía protegió a los animales silvestres frente al daño hepático agudo por Jo2 en comparación con los animales silvestres sham. Por el contrario, los animales deficientes en CT-1 hepatectomizados resultaron notablemente más sensibles al daño por Jo2 que sus homólogos sham, y especialmente en comparación con los hepatectomizados silvestres. Estos animales presentaron una mor-

talidad del 100% a una dosis subletal para el resto de grupos, apreciándose en sus biopsias hepáticas amplias zonas necróticas. Esta mayor sensibilidad al daño durante la regeneración se asoció con una mayor alteración de la función mitocondrial tras la hepatectomía en los CT-1 (-/-) que en los animales silvestres. El deterioro de la función mitocondrial se hizo aún mayor en los ratones CT-1 deficientes tras la administración de Jo2.

Conclusiones: Los resultados obtenidos implican a la CT-1 en el mantenimiento de la función mitocondrial tras la hepatectomía y en la defensa de los hepatocitos frente a la apoptosis durante el proceso de regeneración. Ello sugiere que la administración de esta citoquina podría reducir el riesgo de fallo hepático tras hepatectomías practicadas en un hígado inflamado.

LOS PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA PRESENTAN DAÑO CORTICAL FOCAL EN PARALELO CON EL DETERIORO COGNITIVO

C. Montoliu^a, G. González-Escamilla^b, A. Urios^a, C. Giménez-Garzó^c, M.J. Andrés-Costa^a, M. Atienza^b, O. González^d, A. Wassel^e, R. Giner-Durán^d, M.A. Serra^e, V. Belloch^f, J.L. Cantero^b y V. Felipo^c

^aFundación Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. Valencia. España.

^bLaboratorio de Neurociencia Funcional. Red Española de Excelencia para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Universidad Pablo de Olavide. Sevilla. España.

^cCentro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia. España.

^dServicio de Digestivo. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

^eGrupo Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico de Valencia. España.

^fERESA. Unidad de RM. Valencia. España.

Introducción y objetivos: Los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar encefalopatía hepática mínima (EHM), con deterioro cognitivo leve. Se ha prestado poca atención a la integridad cortical en pacientes con EHM, aunque las funciones cognitivas que están afectadas en las primeras etapas de la encefalopatía hepática (EH) se localizan principalmente en diferentes estructuras neocorticales. El objetivo de este estudio era investigar, utilizando técnicas de análisis de espesor cortical a partir de imágenes de resonancia magnética de alta resolución, si hay patrones de pérdida de espesor cortical en EHM. Un segundo objetivo era evaluar si la pérdida de espesor cortical se correlaciona con la deficiencia en la frecuencia crítica de parpadeo (FCP) en estos pacientes. También se estudió la relación entre los niveles de amonio en sangre y los cambios en materia gris cortical para determinar su valor diagnóstico de EHM.

Métodos: 17 controles sanos, 17 pacientes cirróticos sin EHM (NEHM) y 17 pacientes con EHM (EHM). La presencia de EHM se evaluó con el PHEs (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score) y también se midió la frecuencia crítica de parpadeo (FCP). Se midieron los niveles de amonio en sangre de controles y pacientes el mismo día de la realización de los tests. Se realizó una resonancia magnética cerebral de alta resolución en equipo de 3 T para medir el espesor cortical en pacientes NEHM, EHM y controles. Se hicieron análisis de correlación para evaluar si la medida de FCP y el nivel de amonio en sangre explicaban la pérdida de la integridad cortical en la EHM. Finalmente se evaluaron las diferencias entre grupos en el volumen de diferentes regiones subcorticales y su relación potencial con las medidas de FCP y niveles de amonio en sangre.

Resultados: Los pacientes EHM presentaban una pérdida de espesor cortical en el córtex temporal superior y en precuneus en comparación con los pacientes NEHM y controles. La buena correlación entre niveles de amonio en sangre y espesor cortical del

calcarine sulcus explicaría la alteración en la FCP en pacientes EHM con respecto a pacientes NEHM. Los análisis de regresión entre el espesor cortical y el FCP predicen las diferencias entre los controles y los dos grupos de pacientes cirróticos, pero no discriminan entre pacientes NEHM y EHM.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que el daño focal neocortical podría explicar, al menos parcialmente, deterioros cognitivos leves asociados a EHM. La pérdida de espesor cortical del

córtex temporal superior y el precuneus permiten diferenciar entre pacientes con y sin EHM. Además, las correlaciones entre espesor cortical y niveles de amonio en sangre son también marcadores fiables para este fin. Estos resultados pueden contribuir al desarrollo de nuevos enfoques basados en técnicas de neuroimagen destinados a la detección temprana y el tratamiento de la EHM, así como estudiar la base neurobiológica del deterioro cognitivo asociado a la enfermedad hepática.