



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 20-22 de febrero de 2013

#### Sesión general 2

Moderadores: Juan de la Vega (Avilés) y M. Carlota Londoño (Barcelona)

#### TRATAMIENTO DE RESCATE DE LOS PACIENTES SIN RESPUESTA HEMODINÁMICA A $\beta$ -BLOQUEANTES CON LIGADURA O CON TERAPIA FARMACOLÓGICA GUIADA SEGÚN GRADIENTE DE PRESIÓN PORTAL (GPP)

C. Aracil<sup>a</sup>, O. Pavel<sup>b</sup>, A. Ardèvol<sup>b,c</sup>, I. Graupera<sup>b</sup>, A. Colombo<sup>b</sup>, A. Puente<sup>b</sup>, P. Huelín<sup>b</sup>, M. Blasi<sup>b</sup>, A. Brotons<sup>b</sup>, M. Poca<sup>b</sup>, J. Miñana<sup>a</sup>, X. Torras<sup>b</sup>, C. Guraner<sup>b</sup> y C. Villanueva<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. España.

<sup>b</sup>Departamento de Gastroenterología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

**Introducción:** Los pacientes sin respuesta hemodinámica a  $\beta$ -bloqueantes tienen mayor riesgo de hemorragia GI y mayor mortalidad. Se ha utilizado la ligadura endoscópica de varices (LEV) y el tratamiento farmacológico combinado con  $\beta$ -bloqueantes más nitratos o más prazosina. Sin embargo, no se ha establecido la terapia óptima para los no respondedores.

**Métodos:** A los 5-6 días de controlar la hemorragia aguda varicosa, 170 cirróticos fueron aleatorizados a recibir tratamiento con fármacos (nadolol + nitratos) + LEV (N = 86) o tratamiento guiado por GPP (N = 84). En los dos grupos se realizó hemodinámica portal basal con test agudo de  $\beta$ -bloqueantes. En el grupo tratado según GPP, los respondedores recibieron nadolol y los no respondedores nadolol + nitratos. En ambos grupos se repitió el estudio hemodinámico al mes. En los tratados según GPP los no respondedores crónicos recibieron prazosina en lugar de nitratos. Se definió como respuesta la disminución de GPP > 20% del valor basal o a < 12 mmHg.

**Resultados:** Se repitió la determinación de GPP al mes en 138 pacientes de ambos grupos. Un 47% de los pacientes fueron no respondedores a nadolol  $\pm$  nitratos y el seguimiento medio fue de 18 meses. En los no respondedores, la probabilidad de recidiva no fue diferente en aquellos tratados con terapia guiada-GPP con respecto a los tratados con fármacos + LEV (18% vs 37% a los 2 años, p = 0,14). La probabilidad de presentar cualquier descompensación

durante el seguimiento fue significativamente menor en aquellos con terapia guiada-GPP (47% vs 75% en 2 años, p = 0,04) así como la probabilidad de ascitis (39% vs 65% a 2 años, p = 0,08). En los no respondedores, la mortalidad fue inferior en los tratados según GPP que en los tratados con fármacos + LEV (18% vs 38% a los 2 años, p = 0,05).

**Conclusiones:** Los pacientes no respondedores a  $\beta$ -bloqueantes  $\pm$  nitratos tratados adicionalmente con LEV, tienen una probabilidad de recidiva hemorrágica similar a los no respondedores tratados con terapia guiada-GPP. Sin embargo los tratados con terapia guiada por GPP tienen un menor riesgo de padecer cualquier descompensación y una mejor supervivencia.

#### DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA NUEVA ESCALA DIAGNÓSTICA PARA LA EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD EN HEPATOTOXICIDAD

A. Fernández Castañer<sup>a</sup>, M. García Cortés<sup>a</sup>, M.I. Lucena González<sup>b</sup>, R.J. Andrade Bellido<sup>a</sup> y R. Hidalgo<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Aparato Digestivo; <sup>b</sup>Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

<sup>c</sup>Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga. España.

**Introducción y objetivos:** El sistema más aceptado de evaluación de causalidad en hepatotoxicidad es la escala CIOMS, que no obstante, requiere una actualización y validación de los criterios que utiliza y optimizar su reproducibilidad. El objetivo de este estudio fue analizar las deficiencias y limitaciones de los criterios que componen la escala CIOMS aplicándola a casos reales de hepatotoxicidad. Con los resultados obtenidos, con información obtenida del comportamiento de los casos incluidos en el Registro Español de Hepatotoxicidad y con la evidencia científica elaboramos una nueva escala sencilla, de fácil aplicación (online) y reproducible que permita su uso en la práctica clínica diaria con resultados objetivos y fiables.

**Métodos:** Para elaborar y validar la nueva escala incluimos 48 casos conocidos de hepatotoxicidad con reexposición positiva (gold estándar), 55 casos de hepatotoxicidad incluidos en la base de datos de nuestro Registro escogidos aleatoriamente y 49 casos con otras enfermedades hepáticas no hepatotóxicas. Una vez elegidos los distintos ítems que formaran parte de la escala desarrollamos la

Valores generales	Edad, sexo, peso (kg), talla (cm) Nombre genérico fármaco Nombre comercial Tiempo que ha tomado el fármaco (días) Datos bioquímicos Cálculo del tipo de daño: hepatocelular/colestásica-mixta Puntuación
Establecimiento de causalidad	
1. Relación temporal con inicio tratamiento (< o > 90 días)	+2/+1
2. Evolución	+2/-1
3. Factores de riesgo	0/+1
4. Manifestaciones de hipersensibilidad: rash, citopenia, fiebre o eosinofilia > 6% o títulos detectables de autoanticuerpos o eosinófilos en biopsia hepática: sí/no	0/+1
5. Exclusión causas alternativas	-3/+2
6. Información previa hepatotoxicidad: acceso directo <a href="http://www.spanishdili.uma.es">www.spanishdili.uma.es</a>	0/+1
7. Realización de biopsia hepática	0/+1
8. Evidencia de reexposición positiva	0/+2

Categorías de probabilidad (excluido < 3, improbable: 3-4, probable: 5-6, altamente probable ≥ 7).

ponderación utilizando como base la metodología seguida por Hennes (Hennes, Hepatology 2008) en el desarrollo de la escala diagnóstica de las Hepatitis autoinmunes. Las variables incluidas se analizaron mediante el test chi-cuadrado con resultados > 0,05 para descartar factores de confusión, además de valoración inter e intraobservador por el test estadístico Kappa que mostró valores en torno 1 en la mayoría de las respuestas. La puntuación de la escala oscila desde -3 a +12. Mediante curva ROC se estableció el punto de corte en 5 puntos (área: 0,892) para decidir si era más o menos probable clasificar la reacción adversa como hepatotoxicidad con una sensibilidad de 95,8%, especificidad 60%, VPP 52,2% y VPN 96%.

**Resultados:** La nueva escala consta de 8 ítems (tabla). Obtuvimos 4 categorías de probabilidad (excluido < 3, improbable: 3-4, probable: 5-6, altamente probable = 7). Los casos con reexposición positiva los clasificó en su totalidad como probable o altamente probable (100%) y los negativos (otras enfermedades hepáticas no hepatotóxicas) como excluidos en un 84%. El grado de concordancia intraobservador por puntuación final y su traducción en categorías de probabilidad fue del 100% siendo del 87,5% el acuerdo entre observadores.

**Conclusiones:** La nueva escala es un método computarizado, simple, claro y fácil para aplicar en la práctica clínica diaria con alta reproducibilidad, cuya finalidad sería conferir objetividad y facilitar el diagnóstico de un episodio de hepatotoxicidad.

## LA RESOLVINA D1 POTENCIA LA RESOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN EN UN MODELO DE OBESIDAD Y EHNA SOMETIDO A RESTRICCIÓN CALÓRICA MODERADA

B. Rius<sup>a</sup>, E. Titos<sup>a</sup>, E. Morán-Salvador<sup>a</sup>, C. López-Vicario<sup>a</sup>, V. García-Alonso<sup>a</sup>, A. González-Pérez<sup>a</sup>, V. Arroyo<sup>b</sup> y J. Clària<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Centro Esther Koplowitz; <sup>b</sup>Unidad de Hepatología. IDIBAPS. CIBERhd. Hospital Clínic de Barcelona. España.

**Introducción y objetivos:** La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una enfermedad crónica del hígado estrechamente asociada a la obesidad y el síndrome metabólico. La EHNA se caracteriza por una acumulación anómala de lípidos en los hepatocitos combinada con un marcado componente inflamatorio. La obesidad y la progresión a EHNA pueden reducirse de forma efectiva

por pérdida de peso tras una intervención nutricional dirigida a restringir moderadamente el aporte calórico. Las resolvinas de la serie D (RvDs) constituyen una nueva familia de mediadores lipídicos con potentes propiedades anti-inflamatorias y pro-resolutivas. Estos mediadores endógenos actúan como antagonistas de los mecanismos inflamatorios y a su vez ejercen de potentes agonistas de la resolución de la inflamación. La hipótesis de este estudio fue que estos mediadores lipídicos podrían potenciar y acelerar el proceso de resolución de la inflamación hepática durante la restricción calórica moderada en un modelo de EHNA secundaria a obesidad.

**Métodos:** Ratones macho C57BL/6 (n = 27) recibieron una dieta rica en grasa (DRG) durante 12 semanas y se dividieron al azar en tres grupos. Un grupo de animales continuó en DRG (n = 13), mientras que el resto pasaron a una dieta estándar (restricción calórica) y recibieron RvD1 (300 ng/día, i.p., n = 7) o placebo (n = 7) durante las 3 últimas semanas. Al final del estudio, se determinó la esteatosis hepática, la inflamación, el infiltrado de macrófagos, la resistencia a la insulina y los niveles de adipocinas en suero y tejido. Los efectos de RvD1 (10 nM) sobre las células hepáticas se determinaron en secciones de hígado de alta precisión (cultivos organotípicos). Los mecanismos y las dianas de acción de la RvD1 se analizaron mediante PCR cuantitativa en tiempo real y arrays de microRNA.

**Resultados:** La restricción calórica moderada indujo efectos anti-obesogénicos y anti-esteatóticos, disminuyó los niveles séricos de leptina y resistina y atenuó la resistencia hepática a la insulina al reducir la fosforilación de la proteína JNK. Además de estos efectos beneficiosos sobre el metabolismo de lípidos y la señalización de la insulina, la RvD1 redujo el infiltrado inflamatorio hepático y la expresión génica de MCP-1, IL-1beta, IL-6, TNFalfa y CCR7, a la vez que aumentó la expresión de adiponectina y arginasa-1. Los efectos anti-inflamatorios y pro-resolutivos de la RvD1 en el hígado se confirmaron en cultivos organotípicos donde se observaron cambios en la expresión de COX-2, IL-1beta, IL-6 y IL-4 en respuesta a la hipoxia. Finalmente, se identificaron un conjunto de microRNAs regulados diferencialmente por la RvD1 y que el análisis con Ingenuity® reveló que se hallaban íntimamente relacionados con la vías de señalización de las citoquinas.

**Conclusiones:** La RvD1 potencia el proceso de resolución iniciado por la restricción calórica mediante la modulación del componente inflamatorio de la EHNA.

## ESTUDIO DE LA SUPERINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO POR SECUENCIACIÓN MASIVA

S. Pérez del Pulgar<sup>a</sup>, J. Gregori<sup>b,c</sup>, P. González<sup>a</sup>, D. García-Cehic<sup>c</sup>, S. Ramírez<sup>d</sup>, M. Cubero<sup>b,c</sup>, J.I. Esteban<sup>c</sup>, X. Forns<sup>a</sup> y J. Quer<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hepatología. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. CIBERehd. Universidad de Barcelona. España.

<sup>b</sup>Roche Diagnostics. Sant Cugat. España.

<sup>c</sup>Servicio de Hepatología. Laboratori de Malalties Hepàtiques. Institut de Recerca. Hospital Vall d'Hebron. CIBERehd. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

<sup>d</sup>Copenhagen Hepatitis C Program. Department of Infectious Diseases and Clinical Research Centre. Copenhagen University Hospital. Hvidovre. Dinamarca.

**Introducción:** La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es la principal indicación de trasplante hepático (TH). En el TH existe un desequilibrio entre el número de pacientes en lista de espera y la disponibilidad de órganos para transplantar. Una manera de subsanar este desequilibrio es el uso de injertos procedentes de donantes infectados por el VHC. En estos casos, se produce el fenómeno de superinfección por dos poblaciones virales, que conduce a la dominancia de una cepa sobre la otra. En un estudio previo analizamos la evolución genética durante la superinfección por clonación y secuenciación, utilizando un número limitado de clones (Ramírez et al, 2010).

**Objetivos:** Estudiar la superinfección por el VHC después del trasplante hepático por secuenciación masiva.

**Métodos:** Se incluyeron 6 pacientes infectados por el VHC, que recibieron hígados de donantes VHC positivos. Se obtuvieron muestras de suero antes del TH (donante y receptor) y después del TH (días 1 y 2, semana 1, meses 1, 4, 6 y 12) y se analizaron por secuenciación masiva utilizando la plataforma 454 GS-FLX (Roche). La complejidad de la quasiespecies se determinó mediante la frecuencia de mutaciones y la diversidad genética.

**Resultados:** En un primer análisis global, se observaron expansiones y contracciones sucesivas en la variabilidad de la quasiespecies, evolucionando en todos los casos hacia una población más homogénea y, en consecuencia, con una diversidad genética relativamente baja. En 3 de los casos (1, 3 y 5), la cepa del donante reemplazó a la cepa original del receptor inmediatamente después del TH (día 1), mientras que en los casos 2, 4 y 6 la cepa del receptor dominó sobre la del donante. En todos los casos, la población viral con la mayor complejidad (donante o receptor) excluyó a la otra y fue la dominante. En los casos 1, 2, 4 y 6 se detectaron genomas minoritarios procedentes del donante o del receptor en diversos puntos después del TH, independientemente de que población acabase dominando. Cabe destacar que en el caso 2, esta coexistencia perduró incluso transcurrido el primer año después del TH. Asimismo, la secuenciación masiva nos permitió detectar la aparición de una nueva población viral a partir del 4º mes en el caso 6: esta población estaba filogenéticamente relacionada con el receptor, pero evolucionaba de tal manera que su secuencia master se parecía más al donante que al receptor, sugiriendo la adaptación al nuevo hígado.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que en caso de superinfección en que dos poblaciones diferentes de VHC compiten en el TH, acaba dominando la población que presentaba inicialmente mayor diversidad genética. La exclusión de la población desplazada puede ocurrir tan pronto como el primer día o varios meses después del TH. No obstante, el virus desplazado puede quedar representado por una población minoritaria (incluso al cabo de 1 año) y podría emerger si se produjera algún cambio en el nuevo entorno.

## PAPEL DE LA APARICIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS DEL TRANSPORTADOR DE CATIONES ORGÁNICOS OCT1 EN LA FALTA DE RESPUESTA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR Y DEL COLANGIOCARCINOMA AL SORAFENIB

E. Lozano<sup>a</sup>, O. Briz<sup>a,b</sup>, E. Herráez<sup>a</sup>, I.R. Macías<sup>a,b</sup>, V.S. Robledo<sup>a</sup>, J. Hernández-Iglesias<sup>a</sup>, A. González-Hernández<sup>a</sup>, L. Bujanda<sup>b,c</sup>, J.M. Banales<sup>b,c</sup> y J.J.G. Marín<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM). IBSAL. Universidad de Salamanca. España.

<sup>b</sup>CIBERehd.

<sup>c</sup>Universidad del País Vasco (UPV). Área de Enfermedades Hepáticas. Instituto de Investigación Biodonostia (Hospital Universitario Donostia). IKBASQUE. San Sebastián. España.

**Introducción:** La reducción en la captación de fármacos antineoplásicos por las células tumorales es un importante mecanismo de quimiorresistencia. En estudios previos hemos demostrado que una característica común del carcinoma hepatocelular (CHC) y del colangiocarcinoma (CGC) es el descenso en la expresión del transportador de cationes orgánicos OCT1, codificado por el gen SLC22A1, lo que puede condicionar la eficacia del tratamiento con sorafenib, ya que la captación de este fármaco se lleva a cabo en parte por el OCT1.

**Objetivos:** Investigar si las modificaciones genéticas en el gen SLC22A1 pueden estar también implicadas en la quimiorresistencia al sorafenib.

**Métodos:** La detección de mutaciones en la secuencia codificante (ORF) del SLC22A1 en 23 muestras de CHC y 17 de CGC se llevó a cabo por secuenciación basada en electroforesis en gel y mediante la identificación selectiva de variantes genéticas por RT-PCR. Se clonaron plásmidos que contenían la ORF del OCT1 silvestre o, introducidas mediante mutagénesis dirigida, de las distintas variantes genéticas identificadas. Estos vectores se usaron para su transfección en células, estudios de inmunofluorescencia, transporte y determinación de la actividad citostática del sorafenib.

**Resultados:** En CHC y CGC se encontraron 3 variantes cortas del OCT1 originadas por un "splicing" alternativo del ARNm y 11 SNP ya descritos. Cuando se expresaron en células Alexander, de hepatoma humano, para estudiar sus consecuencias funcionales, algunas de estas variantes (i.e. Arg61Cys, Cys88Arg, Ser189Leu, Gly220Val y Arg287Gly) redujeron marcadamente la capacidad del OCT1 de captar tetraetilamonio, un sustrato típico de este transportador. Así mismo, la sensibilidad al sorafenib se redujo en células de hepatoma humano transfectadas con estas variantes del OCT1. También se identificaron 2 nuevas variantes cortas (una que carecía del exón 10 y otra que tenía una inserción de 8 pb de una secuencia intrónica después del exón 7 acompañada de la pérdida del exón 9) y 3 nuevas mutaciones (i.e. c.181delCGinsTy c.262delT, que generaban un codón de parada prematuro, y p.Pro197Ser). Las variantes genéticas c.181delCGinsTy c.262delT del OCT1, pero no la Pro197Ser, expresadas en células Alexander abolieron su capacidad de transportar tetraetilamonio y redujeron su sensibilidad al sorafenib, debido a que estas variantes no se insertaban correctamente en la membrana plasmática. La búsqueda de estos dos nuevos polimorfismos inactivantes en CHC y CGC reveló que la mutación c.181delCGinsT estaba presente en CHC (17%) y CGC (13%), mientras que c.262delT aparecía sólo en CHC (17%). Considerando todas las variantes del OCT1, se encontró al menos una mutación inactivante en > 50% de CHC y > 30% de CGC.

**Conclusiones:** La carcinogénesis hepática está acompañada de la aparición de variantes genéticas del OCT1 que pueden afectar de manera significativa a la capacidad del CHC y del CGC de captar, y por tanto de responder, al sorafenib.

## PAPEL DUAL DE LA QUIMIOCINA CCL20 COMO MEDIADOR DE LA INFLAMACIÓN Y FIBROSIS EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA: RESULTADOS DE UN ESTUDIO TRASLACIONAL

S. Affò<sup>a</sup>, O. Morales-Ibanez<sup>a</sup>, D. Rodrigo-Torres<sup>a</sup>, J. Altamirano<sup>a</sup>, D.H. Dapito<sup>b</sup>, J.M. Caviglia<sup>b</sup>, V. Arroyo<sup>a</sup>, P. Ginés<sup>a</sup>, J. Caballería<sup>a</sup>, R.F. Schwabe<sup>b</sup>, R. Bataller<sup>a,c</sup> y P. Sancho-Bru<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hepatología. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Barcelona. España.

<sup>b</sup>Department of Medicine. College of Physicians and Surgeons. Columbia University. New York, NY. EE.UU.

<sup>c</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology. Departments of Medicine and Nutrition. University of North Carolina at Chapel Hill, NC. EE.UU.

**Introducción:** La hepatitis alcohólica (HA) es la manifestación clínica más severa de la enfermedad alcohólica. La HA se asocia a insuficiencia hepática, hipertensión portal y endotoxemia y se caracteriza por daño hepatocelular, inflamación y fibrosis. En un estudio previo vimos que CCL20 es uno de los genes más aumentados en pacientes con HA. El presente estudio traslacional investiga el papel que la quimiocina CCL20 podría jugar como mediador de la inflamación y fibrosis en pacientes con HA.

**Métodos:** La expresión génica hepática de CCL20 fue determinada por PCR cuantitativa en hígados sanos (n = 7), en pacientes con HA (n = 60), hepatitis C (n = 8), NASH (n = 8), cirrosis compensada (n = 8), y en un modelo animal de daño hepático de tipo *acute-on-chronic*. Los niveles séricos de CCL20 y LPS se determinaron por ELISA y test de Limolus Amebocyte Lysate, respectivamente. La expresión proteica se estudió por inmunohistoquímica y Western blot. La técnica de citometría de flujo fue utilizada para seleccionar diferentes poblaciones celulares hepáticas. La producción y efectos de CCL20 se analizaron en células hepáticas estrelladas (CHE) primarias y en macrófagos. La cámara de Boyden se utilizó para cuantificar la migración celular.

**Resultados:** La expresión génica hepática de CCL20 se encontró aumentada en pacientes con HA comparado con controles sanos y con pacientes con NASH y con hepatitis C (p < 0,001). Asimismo, los niveles séricos de CCL20 se encontraron aumentados en pacientes con HA (p < 0,001). La expresión génica hepática de CCL20 correlacionó positivamente con los niveles séricos y con el grado de fibrosis en pacientes con HA (p < 0,05). Además, se observó una asociación positiva entre un aumento de CCL20 y de LPS en sueros de pacientes con HA (p < 0,01). Por otro lado, la CCL20 se encontró aumentada en un modelo animal de daño hepático de tipo *acute-on-chronic* consistente en tratamiento crónico con CCL4 seguido de una inyección de LPS (p < 0,05). Mediante citometría de flujo y PCR cuantitativa se evaluó la expresión de CCL20 en: hepatocitos, CHE, macrófagos, linfocitos y neutrófilos y se identificó a los macrófagos como la principal fuente de CCL20. Finalmente, moléculas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , LPS, IL1- $\beta$ ) indujeron un aumento de la expresión génica de CCL20 en CHE y en macrófagos. La CCL20 aumentó la expresión génica de moléculas proinflamatorias (MCP-1, ICAM-1) y profibrogénicas (colágeno, TGF- $\beta$ ) y favoreció la migración ERK-dependiente (p < 0,05) en CHE.

**Conclusiones:** La sobre-expresión de CCL20 en pacientes con HA correlaciona con aspectos clínicos importantes de la enfermedad como el grado de fibrosis y la endotoxemia. El daño hepático de tipo *acute-on-chronic* induce un aumento de CCL20 y los macrófagos son la principal fuente de la quimiocina en este tipo de daño

hepático. Además CCL20 tiene efectos proinflamatorios y profibrogénicos en CHE. Todos estos resultados sugieren que la CCL20 podría ser una diana terapéutica en pacientes con HA.

## PRONÓSTICO DE LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA Y SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO CON HEPATITIS AUTOINMUNE. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

A. Parés<sup>a</sup> y Grupo Español de Enfermedades Colestásicas<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hepatología. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. CIBERehd. Universidad de Barcelona. España.

<sup>b</sup>AEEH.

**Introducción y objetivos:** El síndrome de solapamiento de cirrosis biliar primaria (CBP) y hepatitis autoinmune tiene un diagnóstico difícil y la historia natural y pronóstico son poco conocidos. El objetivo del estudio ha sido analizar la evolución a largo plazo, así como la respuesta a ácido ursodesoxicólico (UDCA), en una cohorte de pacientes con CBP que tienen características bioquímicas de síndrome de solapamiento en el momento del diagnóstico de la CBP.

**Métodos:** El estudio se realizó en 785 pacientes con CBP (91,3% mujeres), seguidos durante una media de 9,1 años. Las alteraciones propias de síndrome de solapamiento se consideraron en los pacientes con aumento de alanino aminotransferasa por lo menos 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y/o niveles séricos de IgG igual y superior a  $2 \times$  LSN. Se evaluaron las características clínicas y bioquímicas basales, el efecto del tratamiento con UDCA y el estado final (fallecimiento o trasplante).

**Resultados:** 80 pacientes (10,2%) tenían características bioquímicas de síndrome de solapamiento. Estos pacientes era más jóvenes que los demás pacientes ( $46,6 \pm 1,3$  vs  $53,2 \pm 0,5$  años, p < 0,001). Asimismo tenían más prurito e ictericia y características iniciales de enfermedad más grave, como mayor bilirrubinemia ( $4,3 \pm 0,7$  vs  $1,9 \pm 0,2$  mg/dl, p < 0,001), fosfatasa alcalina ( $1179 \pm 94$  vs  $611 \pm 21$  U/L, p < 0,001), gammaglobulina ( $20,0 \pm 1,0$  vs  $17,5 \pm 0,3$  g/L, p = 0,01) e IgG, IgA e IgM, y menor concentración de albúmina y de la tasa de protrombina. La mayoría de pacientes con y sin solapamiento (88 y 85%, respectivamente) fueron tratados con AUDC ( $13-16$  mg/kg/d). Fallecieron o se trasplantaron 19 pacientes con solapamiento (24%) y 108 pacientes sin solapamiento (16%). Además, la supervivencia libre de trasplante a los 5, 10, 15 y 20 años no fue significativamente diferente entre los pacientes con (93, 85, 75 y 56%) y sin solapamiento (89, 78, 69 y 66%). La supervivencia fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron AUDC (p < 0,001), independientemente de las presencia de indicadores de solapamiento. La supervivencia a los 5, 10, 15 y 20 años en pacientes con solapamiento tratados con AUDC fueron 94, 89, 79 y 75%, respectivamente, cifras similares a las observadas en los pacientes sin solapamiento (97, 91, 81 y 65%, respectivamente). Sin embargo, la supervivencia fue significativamente menor en los pacientes que no fueron tratados con AUDC (71, 35, 35 y 35% en pacientes con solapamiento y 71, 50, 44 y 22% en pacientes sin solapamiento).

**Conclusiones:** El síndrome de solapamiento se observa en aproximadamente el 10% de los pacientes con cirrosis biliar primaria. Aunque la gravedad inicial y las características clínicas de la enfermedad hepática son peores en los pacientes con solapamiento, la supervivencia a largo plazo está relacionada con el tratamiento con AUDC, pero no con el síndrome de solapamiento con hepatitis autoinmune.