

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 3

Moderadores: Lucía Bonet (Mallorca) y Antonio Madejón (Madrid)

LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO (TH) EN LA CIRROSIS (CI) POR VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) NO HAN MEJORADO DURANTE LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS: ANÁLISIS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEPÁTICO (RETH)

V. Cuervas-Mons^a, G. de la Rosa^b, F. Pardo^c, F. Sanjuán^d, A. Valdivieso^e, J.C. García-Valdecasas^f, C. Jiménez^g, J. Fabregat^h, R. Charcoⁱ y S. Rufián^j, en representación de los miembros del RETH^k

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. España.

^bOrganización Nacional de Trasplante.

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

^dServicio de Cirugía. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^eServicio de Cirugía y Trasplante Hepático. Hospital Universitario de Cruces. Bilbao. España.

^fServicio de Cirugía y Trasplante Hepático. Hospital Clínico. España.

^gServicio de Cirugía y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^hServicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital de Bellvitge. Barcelona. España.

ⁱServicio de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^jServicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

^kRegistro Español de Trasplante Hepático (RETH).

Introducción: La evolución de los resultados del TH por Ci-VHC (+) durante los últimos años es objeto de controversia.

Métodos: Para identificar tendencias en la supervivencia postrasplante en pacientes VHC (+) se estudió la supervivencia del injerto y paciente (Kaplan-Meier) en 3.614 pacientes adultos con primer TH

por Ci-VHC (+) durante el periodo enero 1990-diciembre 2009 incluidos en el RETH. Como grupo control se utilizaron pacientes trasplantados durante el mismo periodo por cirrosis biliar primaria (n = 508), cirrosis alcohólica aislada (n = 3.691) o cirrosis por virus de la hepatitis B aislada (n = 381). Los pacientes se analizaron según la era del trasplante: 1990-1994; 1995-1999; 2000-2004; y 2005-2009.

Resultados: La edad media del receptor y del donante aumentó en todos los grupos a lo largo del tiempo. Globalmente, la supervivencia al año del paciente y del injerto aumentó significativamente a lo largo del tiempo, y en todos los periodos de tiempo la supervivencia de injerto y paciente del grupo VHC (+) fue significativamente inferior que la de los pacientes VHC (-) (p < 0,05). Esta diferencia varió con la época en la que se realizó el TH, con mejoría progresiva en la supervivencia del paciente y del injerto en el grupo VHC (-). Por el contrario, la supervivencia del paciente VHC (+) no mejoró a lo largo del tiempo. Para obviar la influencia de la mejoría en el cuidado general del paciente y de la técnica quirúrgica a lo largo del periodo de tiempo, se repitió el análisis excluyendo la mortalidad durante el primer año, observándose que la supervivencia del paciente VHC (+) a los -3- 5 y 10 años no se modificó durante estos 20 años (91,03%, 83,5%, 68,1% en periodo 1990-94 (n = 372); 86,2%, 77,6% y 61,9% en periodo 1995-99 (n = 804); 89,6%, 82,6% y 69% en periodo 2000-04 (n = 892); y 89,7%, 78,9 y ND, en periodo 2005-09 (n = 763) (NS). Por el contrario la supervivencia de los pacientes trasplantados por CBP, Ci alcohólica o VHB ha experimentado una significativa mejoría (datos agrupados, supervivencia del paciente a -3- 5 y 10 años 91,7%, 87,4%, 74,4% en el periodo 1990-94 (n = 831); 93,1%, 88,6% y 75,6% en el periodo 1995-99 (n = 1.505); 93,7%, 88,8% y 77,8% en el periodo 2000-04 (n = 1.777); y 95,1%, 90,8% y ND, en el periodo 2005-09 (n = 1.623) (NS). La causa más frecuente de muerte en los pacientes VHC(+) fue la recidiva de la enfermedad, sin variaciones significativas a lo largo del tiempo. En el subgrupo de trasplantes realizados con donantes < 50 años, los resultados del trasplante a 5 años mejoró significativamente a lo largo de las eras analizadas en la cirrosis no-VHC, permaneciendo sin cambios significativos en la cirrosis-VHC (+).

Conclusiones: Los resultados sugieren que los avances en el cuidado del paciente después del primer año han tenido repercusión sobre la supervivencia a largo plazo del paciente VHC (-) pero no en el VHC (+), no siendo imputable este hecho al aumento en la edad media de los donantes en los últimos años.

INCIDENCIA Y FACTORES RELACIONADOS CON LA NEGATIVIZACIÓN DEL HBSAG EN PACIENTES CAUCÁSICOS CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB

P. Álvarez^a, M.L. González-Diéguez^a, C.A. Navascués^a, M. Rodríguez^b, S. Melón^b y M. Rodríguez^a

^aUnidad de Hepatología; ^bUnidad de Virología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

Introducción: La mayoría de los estudios realizados sobre la resolución de la infección crónica por VHB se han realizado en zonas endémicas y en portadores inactivos del VHB. Los objetivos del presente estudio fueron conocer la tasa de negativización del HBSAg, así como los factores implicados en la misma, en una serie amplia de pacientes caucásicos con infección crónica por VHB y determinar la presencia de replicación viral en el momento de la negativización del HBSAg.

Métodos: En el estudio se incluyeron 915 pacientes diagnosticados de infección crónica por VHB entre 1982 y 2011. Los pacientes con seguimiento < 6 meses, de raza no caucásica o con infección concomitante por VHC, VHD o VIH fueron excluidos. La mayoría fueron hombres (65%), con una edad media de 38,9 ± 15,1 años. De ellos, 23,8% eran HBeAg positivo, 56,2% portadores inactivos, 13,4% tenían cirrosis inicialmente y 24,5% recibieron tratamiento antiviral (97 con IFN y 127 con análogos). La negativización del HBSAg se definió como la ausencia del antígeno en 2 determinaciones consecutivas, con un intervalo entre ellas de 3 meses. El ADN-VHB se determinó por PCR-TR en 70 pacientes en el momento de la negativización del HBSAg.

Resultados: Durante un seguimiento medio de 117 ± 95 meses, 157 (17%) negativizaron el HBSAg, con una incidencia acumulada a 5, 10, 15, 20 y 25 años de 4,8%, 13,1%, 23%, 31,1% y 41,6%. La incidencia anual media global fue del 2,7% (IC95% 1,7-3,6); 1,35 (IC95% 0,64-2,05) durante la 1ª década de seguimiento, 2,43 (IC95% 1,7-3,1) en la 2ª y 5,01 (IC95% 1,8-8,2) en la 3ª (p = 0,02 entre 1ª y 2ª y p = 0,1 entre 2ª y 3ª). No se observaron diferencias en la probabilidad acumulada de negativizar el HBSAg entre pacientes HBeAg positivo y negativo (p = 0,9), portadores inactivos o con hepatitis crónica (p = 0,6), con o sin cirrosis (p = 0,2) o tratados y no tratados (p = 0,2). Por el contrario, el sexo masculino (p = 0,02; HR 1,7, IC95% 1,2-2,5) y la edad > 33 años (p = 0,0001; HR 2,3, IC95% 1,6-3,3) se asociaron tanto en el análisis univariado como en el multivariado con la negativización del HBSAg. El DNA-VHB fue positivo en el momento de negativizar el HBSAg en sólo 3/70 (4%) pacientes, en todos ellos a título bajo (< 2,5 log10 UI/ml).

Conclusiones: La probabilidad de aclarar la infección crónica por VHB es elevada en pacientes caucásicos sin infección simultánea por otros virus. Dicha probabilidad se incrementa significativamente a partir de la primera década de seguimiento. El sexo masculino y la edad > 33 años son los únicos factores que se asocian con una mayor probabilidad de resolver la infección. La presencia de infección oculta, definida por la presencia de ADN-VHB, es infrecuente en el momento de la resolución de la infección.

LOS POLIMORFISMOS DE LAS HISTONAS DEACETILASAS OPTIMIZAN EL VALOR PREDICTIVO DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA DE LA IL-28B PARA EL TRATAMIENTO COMBINADO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C

P. Sanz-Cameno^{a,b}, R. López-Rodríguez^{a,b}, M.J. Borque^c, A. Hernández-Bartolomé^{a,b}, Y. Rodríguez-Muñoz^{a,b}, S. Martín-Vílchez^{a,b}, M. Trapero-Marugán^{a,b}, L. García-Buey^{a,b}, P. Muñoz de Rueda^d, L. Rodrigo^e, J.R. Vidal-Castiñeira^e, J. Salmerón^d y R. Moreno-Otero^{a,b}

^aCIBERehd.

^bServicio de Gastroenterología y Hepatología; ^cUnidad de Biología Molecular. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

^dServicio de Digestivo. CIBERehd. Hospital Universitario de San Cecilio. Granada. España.

^eServicio de Digestivo. Hospital Central de Asturias. Oviedo. España.

Introducción: El genotipado del polimorfismo rs12979860 del gen IL-28B (IFN3) ha mejorado notablemente la predicción de la respuesta al tratamiento antiviral combinado de la hepatitis crónica C (HCC). No obstante, hay un importante porcentaje de pacientes que portando el alelo desfavorable de la IL-28B (T) podrían beneficiarse de este tratamiento. Las histonas deacetilasas (HDACs) regulan un amplio repertorio de procesos fisiológicos, entre los que se incluyen la modulación diferencial de la actividad STAT en respuesta a IFN. Numerosos estudios han descrito distintas variantes genéticas de las HDACs como factores de riesgo de diversas enfermedades inflamatorias crónicas. Por tanto, el objetivo de este estudio fue analizar la implicación de los polimorfismos de las HDACs en la respuesta al tratamiento antiviral combinado de interferón pegilado más ribavirina.

Métodos: Se genotiparon 285 pacientes con HCC tratados con interferón pegilado y ribavirina para un total de 27 SNPs localizados en los genes HDAC1-11 mediante un chip de ADN (GoldenGate Illumina®). El genotipado de la IL-28B se realizó mediante PCR. La asociación de estos polimorfismos y distintas variables clínicas con la respuesta viral sostenida (RVS) se analizó mediante regresión logística. El valor predictivo de los factores asociados significativamente a la RVS se evaluó mediante el análisis de las curvas AUC-ROC y se estableció un análisis jerárquico de los factores relacionados con la RVS mediante un árbol de decisión (CHAID).

Resultados: El genotipo viral (no-1), la edad (= 40 años), la carga viral basal (= 6 × 10⁵ UI/mL) y los niveles en suero de GPT y GGT (= 40 y = 30 U/L, respectivamente) se asociaron significativamente con la RVS (p < 0,05). Respecto a los SNPs analizados, el genotipo C/C de rs12979860 en IL-28B (p = 1,7 × 10⁻⁸), C/C del rs3778216 en HDAC2 (p < 0,01), G/G del rs976552 en HDAC3 (p < 0,01) y A/A del rs368328 en HDAC5 (p < 0,05) se asociaron de forma independiente y significativa con la RVS. La precisión del genotipo de la IL-28B para predecir RVS (AUC = 0.630) fue superior al incluir el genotipado de estos 3 SNPs de las HDACs (AUC = 0.747, p = 0,021). De acuerdo al análisis de regresión, el árbol de decisión mostró que el polimorfismo de IL-28B era el mejor predictor de RVS. No obstante, el polimorfismo rs3778216 de la HDAC2 permitió caracterizar a un grupo de pacientes con una elevada tasa de RVS, no sólo en pacientes portadores del genotipo C/C de la IL-28B (90%, p = 0,017), sino también en los portadores del alelo desfavorable T (RVS = 79%, p = 0,04). Por el contrario, el análisis CHAID reflejó la importancia de la edad y del genotipo HDAC5 rs368328 para la identificación de pacientes con una escasa tasa de RVS (25%) pacientes con el alelo IL-28B T (p = 0,003).

Conclusiones: El genotipado de los polimorfismos rs3778216 y rs368328 de las HDACs, junto al rs12979860 de la IL-28B, mejora notablemente la clasificación de los pacientes con HCC de acuerdo a sus posibilidades de alcanzar RVS.

LA LEPTINA INDUCE LA EXPRESIÓN GENÉTICA DEL COLÁGENO ALFA 1(I) POR MEDIACIÓN DE LA NADPH OXIDASA Y LA ACTIVACIÓN DE ERK

J.A. Solís Herruzo^a, E. Gómez Izquierdo^a, T. Díaz Sanjuán^a, P. Solís Muñoz^b, T. Muñoz Yagüe^a e I. García Ruiz^a

^aCentro de Investigación. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^bInstitute Of Liver Studies. King's College Hospital. Londres. Reino Unido.

Introducción: La leptina estimula la expresión genética del colágeno alfa1(I) (Col1a1), aunque los mecanismos intracelulares de este efecto son mal conocidos. Los objetivos del presente estudio fueron: (1) conocer los factores de transcripción implicados en este efecto y (2) identificar los factores que intervienen en la mediación de este efecto de la leptina.

Métodos: Todos los estudios fueron realizados en cultivos primarios de células estrelladas del hígado (CEH) aisladas del hígado de ratas. Determinamos los efectos de la leptina sobre (a) la expresión genética del Col1a1(I) (RT-PCR), (b) actividad cloranfenicol acetiltransferasa en células transfectadas con plásmidos controlados por diversas regiones del promotor del Col1a1, (c) unión de factores de transcripción al promotor del Col1a1 (EMSA), (d) estrés oxidativo (glutación reducido; sustancias reactivas con ácido tiobarbitúrico, formación de conjugados de aldehídos con proteínas), (e) inhibición de los efectos de la leptina con antioxidantes (MnTBAP; melatonina; azul de metileno), inhibidores de la NADPH oxidasa (apocinina; difenil-yodinio; silenciamiento de NOX2, RAC1, p47phox), inhibidores de la formación de conjugados proteínas-aldehídos (5-piridoxalfato; p-hidroximercuribenzoato), inhibidores de las quinasas ERK1/2 (PD098059; silenciamiento de ERK), p38 (SB203580), JNK (SP600125), PI3K (wortmanina) y de Sp1 (mitramicina).

Resultados: (1) La leptina aumenta la expresión genética del Col1a1(I) en cultivos primarios de CEH. (2) Este efecto lo realiza actuando sobre la región del promotor situado entre las secuencias -161 y -112 pb antes del inicio de la transcripción. (3) La leptina induce la fosforilación de Sp1 y Sp3 y la unión de estos factores a esa región. (4) Los efectos de la leptina sobre la expresión del Col1a1(I) desaparecen con la mitramicina. (5) La leptina induce la expresión genética de los componentes de la NADPH-oxidasa. (6) El estrés oxidativo provocado por esta oxidasa participa en el estímulo del gen de Col1a1(I), como lo indica el que este efecto sea anulado con el empleo de antioxidantes, de inhibidores de la NADPH oxidasa o el silenciamiento de NOX2, RAC1 o p47phox, tres componentes de la NADPH oxidasa. (7) La leptina induce la formación de complejos proteínas-aldehídos y la activación por fosforilación de ERK y ambos son mediadores de los efectos de la leptina. (8) Tanto el bloqueo de formación de complejos aldehídos-proteínas como de la activación de ERK (silenciamiento; PD098059) impide que la leptina active Sp1/Sp3, se fijen al promotor del Col1a1(I) y aumente la expresión genética de Col1a1(I).

Conclusiones: La leptina estimula la expresión genética del Col1a1(I) mediante la NADPH oxidasa, la cual produce estrés oxidativo, determina la formación de complejos proteínas-aldehídos y la activación de ERK1/2, los cuales fosforilan Sp1/Sp3 e inducen la unión de estos factores de transcripción a la región entre -161 y -112 pb del promotor del Col1a1(I).

^aServicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. IRYCIS. CiberEHD. Madrid. España.

¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

²Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. España.

³Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Germans Trias i Pujol. CiberEHD. Badalona. España.

⁴Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Canarias. Las Palmas. España.

⁵Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Puerta de Hierro. CiberEHD. Majadahonda. España.

Introducción: Poco se sabe sobre el pronóstico de la hemorragia por varices esofágicas (HVE) en pacientes con hepatocarcinoma (HCC).

Objetivos: Comparar el pronóstico tras una HVE en pacientes con y sin HCC.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes ingresados por HVE diagnosticada por endoscopia con HCC entre 2007-2010 en 10 hospitales españoles. El seguimiento se prolongó hasta muerte, trasplante o fin de seguimiento (junio 2011). Por cada caso, se pareó (por edad y Child) un control con cirrosis y HVE sin HCC.

Resultados: Se incluyeron 146 casos (edad 68, IQR 59-74) y 146 controles (67, IQR 56-74). En los casos, el HCC había sido diagnosticado una mediana de 4 (0-18) meses antes del episodio hemorrágico índice (BCLC 0: 3, A: 25, B: 29, C: 45, D: 41). El Child (A/B/C) basal era similar en casos vs controles (30/76/40 vs 30/79/37, $p = 0,8$) y tampoco había diferencias en cuanto a MELD, profilaxis de la HVE previa al episodio índice, presentación clínica o tratamiento inicial. El fracaso terapéutico al día 5 fue similar en casos vs controles (26 vs 20%, $p = 0,3$). Sin embargo, los pacientes con HCC presentaron mayor recidiva hemorrágica y mortalidad a las 6 semanas (16 vs 7%, $p = 0,03$; y 30% vs 15%, $p = 0,003$). El porcentaje de pacientes que no recibió profilaxis secundaria de la hemorragia fue mayor en los pacientes con HCC (23 vs 11%, $p = 0,009$) y, entre los que la recibieron, la terapia estándar (combinación fármacos + ligadura) se aplicó con menor frecuencia en el subgrupo con HCC (58 vs 70%, $p = 0,08$). La supervivencia mediana fue menor en los pacientes con HCC (5 vs 38 meses, log rank, $p < 0,001$), diferencia que se mantuvo para cada clase Child. La causa más frecuente de muerte en los HCC fue la insuficiencia hepática.

Conclusiones: aunque el control del episodio agudo de la HVE es similar en pacientes con o sin HCC, los pacientes con HCC reciben una profilaxis secundaria óptima con menor frecuencia y su pronóstico global posterior es significativamente peor. (Véase figura.)

LOS PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA TIENEN UN PEOR PRONÓSTICO QUE LOS PACIENTES SIN HEPATOCARCINOMA TRAS UNA HEMORRAGIA POR VARICES ESOFÁGICAS: ESTUDIO CASO-CONTROL MULTICÉNTRICO

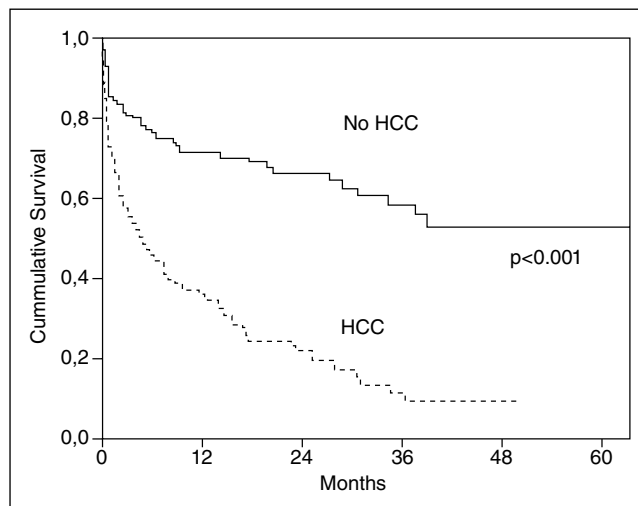
C. Ripoll^a, J. Genescà^b, I.K. Araujo^c, I. Graupera^d, S. Augustin^b, M. Tejedor^e, I. Cirera^a, C. Aracil^g, M. Sala^h, M. Hernández-Guerraⁱ, E. Llop^j, A. Escorsell^c, M. Vega Catalina^a, N. Cañete^f, A. Albillos^e, C. Villanueva^d, R. Bañares^a, J.G. Abraldes^c y J. Bosch^c

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Gregorio Marañón. IISGM. CiberEHD. Universidad Complutense. Madrid. España.

^bServicio de Medicina Interna-Hepatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. CiberEHD. Barcelona. España.

^cHepatic Hemodynamic Lab. Liver Unit. Hospital Clínic. IDIBAPS. CiberEHD. Universidad de Barcelona. España.

^dServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Santa Creu i Sant Pau. CiberEHD. Barcelona. España.



CMYC DETERMINA LA REACTIVACIÓN DE “TUMORES LATENTES” GENERADOS A PARTIR DE LÍNEAS CELULARES DERIVADAS DE HEPATOCARCINOMA (CHC) HUMANO

L. Boix, J.M. López-Oliva, M. Reig, A. Forner y J. Bruix Tudó

BCLC. Unidad de Hepatología. IDIBAPS. CIBERehd. Hospital Clínic de Barcelona. España.

Introducción: Las células tumorales progenitoras/pluripotentes adoptan un fenotipo quiescente cuando se encuentran en un entorno desfavorable como el que provocarían los tratamientos antineoplásicos. Estas células forman tumores microscópicos latentes que cuando progresan dan lugar a recidiva tumoral. cMYC es uno de los factores asociados a fenotipo celular pluripotente y por ello su expresión puede ser clave en la reactivación de clones celulares residuales durmientes.

Objetivos: Analizar el papel de cMYC en la transición de tumor latente (generado por la línea humana de CHC BCLC5) a activo en BCLC5 transfectadas con cMYC (BCLC5-cMYC) y mediante comparación con BCLC9, positivas para cMYC.

Métodos: Transfección estable de pCMV6-cMYC en BCLC5: se realiza la selección de las células que expresan pCMV6-cMYC mediante G418 y se confirman los niveles de cMYC por real-time PCR y Western Blot (WB). Inyección subcutánea (s.c.) de las células en ratones SCID: Un millón de células BCLC9, BCLC5 y BCLC5-MYC fueron inyectadas s.c. en el flanco izquierdo de ratones SCID. Derivación de líneas estables a partir de tumores xenograft: Se derivan 8 líneas celulares a partir de un tumor BCLC5-cMYC (t1 a t8) y 3 líneas celulares a partir de un tumor de segunda generación derivado de BCLC5-cMYC t7 (c1, c2 y c4). Análisis de expresión génica de marcadores proangiogénicos (VEGFA, CD13), marcadores fenotipo epitelial-mesenchimal (CDH1, VIM), marcadores de invasividad (NM23-H1, cMET, ITGB1, MMP2, MMP9), marcadores asociados a célula pluripotencial (OCT4, SOX2, NANOG, CD133, EPCAM) mediante real time PCR en todas las líneas celulares. Tinciones por inmunohistoquímica de los tumores y WB para confirmar los resultados.

Resultados: Las células BCLC9 dan lugar a tumores proliferantes mientras que BCLC5 genera tumores viables de pequeño tamaño (1-2 mm) prácticamente indetectables a los 6 meses de la inyección. Las células BCLC5-cMYC generan tumores con elevado índice de proliferación y las líneas celulares derivadas de éste muestran un incremento en la expresión de VEGFA y CD13, un aumento significativo en la expresión de CDH1 y disminución de VIM, cMET y MMP2, respecto a la línea parental. Las células mantienen la expresión de marcadores de pluripotencia y adquieren la expresión de EPCAM, el único marcador que no se expresa en la línea parental BCLC5 pero sí en BCLC9. La segunda generación de tumores BCLC5-cMYC y sus líneas celulares derivadas muestran un aumento significativo de marcadores proangiogénicos, epiteliales y los asociados a fenotipo de célula progenitora, mientras que disminuyen los asociados a fenotipo invasivo.

Conclusiones: La activación de cMYC induce un estímulo de la angiogénesis y la adquisición de fenotipo epitelial, a la vez que

pluripotente, en detrimento del potencial invasivo de las células. Estos cambios se consolidan a lo largo de la evolución neoplásica lo que explica la mayor agresividad biológica de la recidiva tumoral postratamiento.

UTILIDAD DEL GENOTIPADO DE LA ITPA EN LA PREDICCIÓN DE ANEMIA GRAVE PRECOZ EN PACIENTES CON HEPATITIS C EN TERAPIA TRIPLE

S. Camós^a, M. Buti^{b,c}, M.A. Serra^d, F. Rodríguez-Frías^{a,b}, A. Escudero^d, M. Homs^{a,b}, F. Rodríguez^d, D. Tabernero^{a,b} y R. Esteban^{b,c}

^aServicio de Bioquímica Clínica; ^cUnidad de Hepatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^bCIBERehd.

^dServicio de Medicina Digestiva. Hospital Clínic. Universitat de Valencia. España.

Introducción: En pacientes con hepatitis crónica C (HCC) tratados con interferón-pegilado y ribavirina se ha descrito una relación entre los polimorfismos rs1127354 (C/A) y rs7270101 (A/C) del gen de la inosina trifosfatasa (ITPA), asociados a la deficiencia de esta enzima, y un menor riesgo de desarrollar anemia. Sin embargo, es poco conocido el papel del genotipado de ITPA en tratamientos triples con inhibidores de proteasas (IP) cuyo efecto adverso más relevante es la anemia.

Objetivos: Determinar polimorfismos de ITPA en pacientes en tratamiento triple con IP, boceprevir (BOC) o telaprevir (TVP), y correlacionarlos con el riesgo de desarrollar anemia precoz.

Métodos: Se han analizado muestras de sangre de 68 pacientes con HCC genotipo 1 en tratamiento triple: TVP (N = 41) y BOC (N = 27). Se genotiparon ambos polimorfismos de la ITPA mediante PCR a tiempo real y curvas de fusión (LightCycler, Roche). La anemia se definió en base a dos criterios: descenso de la Hb = 3 g/dl y valor de Hb < 10 g/dl a la semana 4 del IP.

Resultados: Se detectaron polimorfismos no deficitarios de ITPA (homocigotos para los alelos mayoritarios) en 39 pacientes (57%) y con algún déficit de ITPA (con uno o más alelos minoritarios) en 29 (43%). La tabla muestra los resultados a la semana 4 del tratamiento con IP. Los genotipos con mayor grado de deficiencia presentaban menos probabilidad de desarrollar anemia: sólo 1 paciente (8%) con déficit de ITPA = 70% presentó caída de Hb = 3 g/dl, frente a 34 (62%) con déficits < 40% (p < 0,05); se determinó Hb < 10 g/dl en 15 pacientes (27%), todos con déficits < 40% (p < 0,05). No se observaron diferencias significativas entre los dos IP administrados (véase tabla).

Conclusiones: El genotipado de la ITPA permite identificar pacientes con HCC, en tratamiento triple con IP, con menor riesgo de anemia. Su identificación permitiría seleccionar a pacientes con mayor riesgo de anemia grave precoz, que requerirían un seguimiento más frecuente y una mayor reducción de las dosis de ribavirina.

rs1127354	rs7270101	Deficiencia ITPA	Número casos	Caída Hb ≥ 3 g/dl semana 4 de IP	Hb < 10 g/dl semana 4 de IP
C/C	A/A	0%	39 (57%)	30 (77%)	12 (30%)
C/C	A/C	40%	16 (24%)	4 (25%)	3 (19%)
C/A	A/A	70%	7 (10%)	1 (14%)	0
C/A	A/C	90%	6 (9%)	0	0