



# 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 4

Moderadores: María Varela (Oviedo) y Annalisa Berzigotti (Barcelona)

#### DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NUEVO ALGORITMO PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL BASADO EN LA MEDICIÓN DEL GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA (GPVH)

V. La Mura<sup>a</sup>, E. Ashkenazi<sup>a</sup>, O. Pavel<sup>b</sup>, J.G. Abalde<sup>a</sup>, A. Ribeiro de Souza<sup>a</sup>, A. Berzigotti<sup>a</sup>, J.C. García-Pagán<sup>a</sup>, C. Villanueva<sup>a</sup> y J. Bosch<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Hemodinámica Hepática. Hospital Clínic. IDIBAPS. CIBEREHD. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Unidad de Sangrantes. Servei de Patologia Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

**Introducción:** Una buena respuesta hemodinámica al tratamiento con betabloqueantes no selectivos (BBNS) (descenso del GPVH = 20% del valor basal o = 12 mmHg) se asocia a menor riesgo de resangrado y de mortalidad en pacientes cirróticos en profilaxis secundaria. Sin embargo estos criterios son poco sensibles, pues muchos no-respondedores no sangran durante el seguimiento. El presente estudio fue dirigido a mejorar estos criterios en una amplia serie de pacientes cirróticos.

**Métodos:** Se evaluaron 3 cohortes de pacientes tratados con BBNS para prevenir la recidiva hemorrágica por varices. Cohorte de evaluación: 117 pacientes con medición de la respuesta crónica del GPVH al tratamiento con BBNS; Cohorte de validación: una serie independiente de 114 pacientes, y Cohorte de respuesta aguda: 107 pacientes en los que se estudió la respuesta hemodinámica aguda propranolol IV (0,15 mg/Kg). Se analizaron el resangrado y la supervivencia libre de sangrado en un seguimiento de 4 años.

**Resultados:** Durante el seguimiento 37/117 pacientes tuvieron hemorragia variceal (7/34 respondedores vs 30/83 no-respondedores,  $p < 0,05$ ); 53 no-respondedores (45% de la serie) no sangraron en el seguimiento. En los pacientes no-respondedores a los BBNS, un GPVH basal = 16 mmHg ( $n = 34$ ) se asoció con un riesgo de resangrado a los 4 años comparable al de los buenos respondedores (22%

vs 23%, NS). El riesgo de sangrado de los no-respondedores con GPVH basal > 16 mmHg fue del 51%. Usar el GPVH basal = 16 mmHg como criterio adicional de buena respuesta permitió reducir el número de no-respondedores mal clasificados desde un 45% a un 28% de la serie ( $p < 0,001$ , McNemar test). Estos resultados permiten formular un algoritmo en el que sólo se mide la respuesta crónica del GPVH en los pacientes con un GPVH basal > 16 mmHg, lo que permite ahorrar un considerable número de estudios hemodinámicos. La segunda cohorte (serie independiente de 114 pacientes) validó externamente este algoritmo. Resultados similares se obtuvieron para la supervivencia libre de sangrado, tanto en la cohorte de evaluación como en la de validación. Este mismo algoritmo mejoró la estratificación del riesgo de resangrado y muerte en la cohorte de 107 pacientes evaluados utilizando la respuesta aguda a propranolol IV.

**Conclusiones:** El estudio demuestra que una nueva estrategia basada en la medición de la respuesta aguda o crónica del GPVH a los BBNS únicamente en los pacientes con un GPVH basal > 16 mmHg permite reducir el coste y aumentar la sensibilidad de los datos hemodinámicos en la estratificación del riesgo en pacientes cirróticos en profilaxis secundaria.

#### PAPEL DE CARDIOTROFINA-1 EN EL METABOLISMO LIPÍDICO DEL HÍGADO

D. Castaño, E. Larequi, I. Belza, J. Prieto y M. Bustos

Centro para la Investigación Médica Aplicada (CIMA).

División de Hepatología y Terapia Génica. Pamplona. España.

**Introducción:** Cardiotrofina-1 (CT-1) pertenece a la familia de citoquinas gp130, de las que forman parte otras miembros como interleuquina-(IL)-6, leukemia inhibitory factor (LIF), ciliary neurotrophic factor (CNTF), oncostatina M (OsM), IL-11, cardiotrophin-like cytokine (CLC); así, como otras recientemente descubiertas (neuropoietina) que tienen en común la utilización del receptor gp130 para señalizar. Nuestro laboratorio ha demostrado las propiedades hepatoprotectoras de CT-1 en diversos modelos experimentales de daño hepático. Recientemente, hemos comunicado que CT-1 tiene un papel destacado en la regulación del metabolismo energético. En el presente trabajo hemos estudiado el efecto de CT-1 sobre el metabolismo lipídico en el hígado en condiciones normales y en condiciones de sobrecarga lipídica.

**Métodos:** Hemos analizado el hígado de animales deficientes en CT-1 a distintas edades así como el efecto de una dieta obesogénica sobre el desarrollo de esteatosis hepática en estos animales. Además, hemos analizado el efecto de la administración de CT-1 recombinante sobre la grasa en hígado en dos modelos de esteatosis hepática: ratones ob/ob y ratones normales sometidos durante 2 meses a una dieta rica en grasa (DRG). Se realizaron estudios histológicos y se determinó la expresión de los genes relevantes en el metabolismo lipídico por PCR cuantitativa y por Western Blot.

**Resultados:** Observamos que los ratones deficientes en CT-1 desarrollan con el tiempo esteatosis hepática. En los animales carentes de CT-1 la administración de una DRG durante 12 semanas provoca marcada esteatosis acompañada de infiltrado inflamatorio. Estos cambios se asocian con una disminución en la expresión de genes lipolíticos, descenso de los que intervienen en la oxidación de ácidos grasos libres (AGL), y aumento de la expresión de genes lipogénicos. Asimismo, la ausencia de CT-1 se asoció con un marcado aumento de CD36, la proteína importadora de AGL a los hepatocitos. Por otra parte la administración de CT-1 recombinante a ratones ob/ob o a ratones sometidos a DRG induce una fuerte inhibición de la lipogénesis y una marcada estimulación de la oxidación de AGL en el hígado con remisión completa de la esteatosis.

**Conclusiones:** CT-1 ejerce una fuerte influencia sobre el metabolismo de la grasa en hígado frenando la lipogénesis, activando la beta-oxidación de AGL e inhibiendo la entrada de AGL en hepatocitos. Estos datos indican que la CT-1 debe ser evaluada como fármaco potencial para el tratamiento del NAFLD.

#### EVALUACIÓN PRECOZ DE MARCADORES HISTOLÓGICOS DE FIBROSIS Y PROLIFERACIÓN EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS CON RECURRENCIA DE LA INFECCIÓN POR VHC

Z. Mariño<sup>a</sup>, L. Mensa<sup>a</sup>, G. Crespo<sup>a</sup>, S. Lens<sup>a</sup>, R. Miquel<sup>b</sup>, J. Carrión<sup>a</sup>, S. Pérez del Pulgar<sup>a</sup>, X. Forns<sup>a</sup> y M. Navasa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hepatología; <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. CIBERehd. Universidad de Barcelona. España.

**Introducción:** La fibrosis es la consecuencia fisiopatológica del daño hepático crónico (VHC) y ocurre de forma acelerada en el paciente inmunodeprimido. Existen dos patrones de progresión de la fibrosis en pacientes con recidiva de la hepatitis C post-trasplante hepático (TH): fibrosadores rápidos (fibrosis = F2 y/o un gradiente de presión portal (GPP) = 6 mmHg al año) y fibrosadores lentos (F0-F1 y/o GPP < 6 mmHg). Histológicamente, la recidiva de la infección por el VHC post TH se caracteriza por inflamación, necrosis hepatocitaria y activación de las células estrelladas, principales productoras de colágeno y matriz extracelular. Ningún marcador evaluado hasta la fecha ha conseguido identificar a los pacientes fibrosadores rápidos post TH de forma muy precoz (3 meses).

**Objetivos:** Evaluar si los marcadores inmunohistoquímicos de fibrogénesis hepática y proliferación celular en biopsias 3 meses post TH identifican a los pacientes con una evolución acelerada post TH.

**Métodos:** Se incluyeron 47 pacientes con recurrencia del VHC post TH y biopsia hepática precoz (3 meses). Mediante inmunohistoquímica se evaluaron colágeno III (marcador de depósito de fibra), a-SMA (marcador de activación de células estrelladas) y Ki67 (marcador de proliferación celular); dicha evaluación fue realizada por dos observadores independientes. El colágeno III y a-SMA fueron evaluados semicuantitativamente en espacio porta y lobulillo, respectivamente. La proliferación celular se evaluó mediante conteo de núcleos hepatocitarios positivos para Ki67.

**Resultados:** El colágeno III se evaluó en 47 biopsias; 32 correspondían a fibrosadores rápidos y 15 a lentos. La concordancia interobservador fue buena ( $\kappa = 0,61$ ). En las biopsias de 27 pacien-

tes (53%) se detectó colágeno III, siendo 23 (85%) de ellos fibrosadores rápidos (VPP = 72%). En las biopsias correspondientes a los 20 pacientes restantes no se detectó colágeno III, siendo 9 (45%) de ellos fibrosadores rápidos y 11 (55%) fibrosadores lentos (VPN = 73,3%). El marcaje de colágeno III en la biopsia precoz fue significativamente diferente entre los dos grupos ( $p = 0,004$ ) con un buen valor diagnóstico (AUROC = 0,73). La a-SMA y Ki67 fueron evaluados en 33 biopsias; 15 fibrosadores lentos y 18 rápidos. El marcaje de a-SMA se relacionó con una evolución rápida de la fibrosis ( $p = 0,03$ ). Once (33%) muestras presentaron positividad para a-SMA, 9 de ellas correspondientes a fibrosadores rápidos (VPP = 82%). De las 22 muestras restantes sin marcaje, 13 fueron de fibrosadores lentos (VPN = 59%). La presencia de un índice de proliferación celular superior a 2% (núcleos positivos para Ki67) se observó exclusivamente en 8 pacientes fibrosadores rápidos (VPP = 100%) ( $p = 0,007$ ).

**Conclusiones:** La evaluación de marcadores inmunohistoquímicos puede ser útil para la identificación en estadios muy iniciales de los pacientes con peor evolución post TH, al poner de manifiesto procesos de fibrogénesis y reparación tisular activados muy precozmente en el tejido.

#### EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON INTERFERÓN PEGILADO EN LA HEPATITIS C POSTRASPLANTE HEPÁTICO ESTABILIZA LA RECURRENCIA Y PROLONGA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES NO RESPONDEDORES AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL

G. Crespo, I. García-Juárez, Z. Mariño, M.C. Londoño, S. Lens, J.A. Carrión, M. Navasa y X. Forns

Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. CIBERehd. Barcelona. España.

**Introducción:** El tratamiento estándar con interferón pegilado (IFN-Peg) y ribavirina en la hepatitis C post-trasplante hepático (TH) resulta eficaz sólo en el 30% de los pacientes. Sin embargo, en algunos individuos se produce una mejoría analítica muy patente durante el tratamiento (respuesta bioquímica, RB), a pesar de no obtener una respuesta virológica. Se desconoce si alargar el tratamiento con IFN-Peg a dosis bajas impacta en la historia natural de la recurrencia de la hepatitis C.

**Objetivos:** Evaluar el efecto clínico e histológico del IFN-Peg a dosis bajas como tratamiento de mantenimiento en pacientes con TH y recurrencia de la hepatitis C sin respuesta virológica pero con RB al tratamiento convencional.

**Métodos:** Se evaluaron 139 pacientes con recurrencia severa, definida como hepatitis colestásica o desarrollo de fibrosis significativa y/o hipertensión portal durante el primer año post-TH. Los 89 pacientes que recibieron tratamiento antiviral se dividieron en: (1) pacientes que obtuvieron respuesta viral sostenida (RVS,  $n = 23$ ); (2) pacientes no respondedores (NR,  $n = 47$ ); y (3) pacientes no respondedores con RB que recibieron tratamiento de mantenimiento con IFN-Peg alfa-2b 50  $\mu\text{g}$ /sem (NR-M,  $n = 19$ ). Se definió como RB la reducción  $\geq 75\%$  o normalización de las transaminasas durante el tratamiento estándar.

**Resultados:** Los grupos fueron equivalentes en sus características basales excepto en la edad del donante, que fue significativamente menor en el grupo RVS. La duración mediana del tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento estándar fue de 20 meses (rango 2-45). El gradiente de presión venosa hepática mejoró o se estabilizó en el 82% de los pacientes del grupo NR-M y únicamente en el 31% de los pacientes NR ( $p = 0,003$ ). La supervivencia a los 5 años del tratamiento antiviral fue del 100% en el grupo RVS. En los pacientes no respondedores, la supervivencia a los 5 años fue del 40% en el grupo NR y del 59% en el NR-M ( $p = 0,012$ ). La administración del tratamiento de mantenimiento fue segura, y únicamente

un paciente desarrolló un cuadro compatible con hepatitis autoinmune de novo.

**Conclusiones:** El tratamiento de mantenimiento con IFN-Peg en pacientes con hepatitis C post-TH no respondedores al tratamiento convencional con RB se asocia a una estabilización de la recurrencia y a un incremento significativo de la supervivencia. Dado que no se relaciona con efectos adversos graves podría ser una alternativa a la espera de nuevos tratamientos antivirales.

## LA ACTIVACIÓN DEL INFLAMASOMA AIM2 AUMENTA LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN LÍQUIDO ASCÍTICO ESTÉRIL Y SE ASOCIA A UNA MAYOR INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR

B. Lozano-Ruiz<sup>a,b</sup>, I. García-Martínez<sup>a,b</sup>, P. Zapater<sup>a,c</sup>, I. Gómez-Hurtado<sup>a,b</sup>, A. Moratalla<sup>a,b</sup>, R. Francés<sup>a,c</sup>, J. Such<sup>a,b,c</sup> y J.M. González-Navajas<sup>a,b</sup>

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

<sup>b</sup>Unidad de Hepatología. Hospital General Universitario de Alicante. España.

<sup>c</sup>Universidad Miguel Hernández. Elche. España.

**Introducción:** Los inflammasomas son unos complejos citosólicos multiproteicos que desencadenan la activación de la enzima caspasa-1 y la maduración de IL-1 $\beta$  e IL-18. Diferentes receptores (e.g., NLRP1, NLRP3, NLRC4) son capaces de formar inflammasomas en respuesta a estímulos exógenos (PAMPs) y endógenos (DAMPs). Absent in melanoma 2 (AIM2) induce la activación del inflammasoma en respuesta a dsDNA citosólico de cualquier origen. En este trabajo investigamos el papel de los distintos inflammasomas en la respuesta inflamatoria y su correlación con la severidad de enfermedad hepática en pacientes con ascitis estéril.

**Métodos:** 10 sujetos sanos y 60 pacientes con cirrosis y ascitis no neutrocítica con cultivo negativo admitidos en la unidad hepática del HGU.

**Resultados:** Macrófagos procedentes de líquido ascítico (LA) mostraron niveles mayores de IL-1 $\beta$ , IL-18 (mRNA) y de la proteína caspasa-1 activa (subunidad p20) en comparación con macrófagos de sangre de pacientes y de controles. El análisis (qPCR y Western Blot) de las diferentes proteínas implicadas en el inflammasoma reveló un marcado incremento en la expresión basal del receptor AIM2, pero no de los receptores NLRP1, NLRP3 o NLRC4. Además, la estimulación de macrófagos de sangre periférica con dsDNA de *E. coli* (EcDNA) o LPS aumentó la expresión intracelular del receptor AIM2 y los niveles de caspasa-1, IL-1 $\beta$  e IL-18 tanto en pacientes como en controles. La pre-estimulación con EcDNA resultó necesaria para la función del inflammasoma AIM2 en estas células y para la secreción de IL-1 $\beta$  e IL-18. Este efecto no se observó con el resto de inflammasomas estudiados y fue mayor que el obtenido con la pre-estimulación con LPS. Cabe destacar que los macrófagos procedentes de LA no necesitaron pre-estimulación in vitro con EcDNA o LPS para montar una respuesta robusta del inflammasoma AIM2, evidenciando el estado pre-activado de estas células. En concordancia con estos datos, la presencia de fragmentos de DNA bacteriano en el LA de los pacientes con ascitis (19/60, 31,6%) se asoció a una mayor actividad del inflammasoma y a niveles elevados de IL-1 $\beta$ , IL-18 y caspasa-1-p20. Por último, observamos un incremento significativo en los niveles de IL-1 $\beta$  y de caspasa-1-p20 en aquellos pacientes Child-Pugh C en comparación con pacientes Child-Pugh B. Todas estas diferencias mostraron significación estadística ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** Nuestros resultados revelan un nuevo mecanismo por el cual la exposición a productos microbianos incrementa la expresión y la subsiguiente activación del inflammasoma AIM2 en células inmunes de LA estéril, iniciando la cascada de citocinas infla-

matorias y generando una respuesta inmune exacerbada en ausencia de infección. Notablemente, la activación del inflammasoma se asocia a una mayor insuficiencia hepática. Estos resultados permiten plantear opciones terapéuticas destinadas a bloquear o reducir la actividad de esta vía proinflamatoria.

## IDENTIFICACIÓN DE LA METALOPROTEASA DE MATRIZ 10 (MMP10) COMO UNA NUEVA PROTEÍNA ESENCIAL EN LA RESPUESTA AL DAÑO HEPÁTICO AGUDO Y LA REGENERACIÓN

O. García-Irigoyen<sup>a</sup>, M. Ujue Latasa<sup>a</sup>, I. Uriarte<sup>a,b</sup>, M. Elizalde<sup>a</sup>, R. Urtasun<sup>a</sup>, S. Carotti<sup>c</sup>, J.A. Rodríguez<sup>d</sup>, J. Orbe<sup>d</sup>, J.A. Páramo<sup>d</sup>, M.G. Fernández-Barrena<sup>a,b</sup>, J.G. García-Marín<sup>b,e</sup>, J. Prieto<sup>a,b</sup>, C. Berasain<sup>a,b</sup> y M.A. Ávila<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Área de Hepatología y Terapia Génica; <sup>d</sup>Área de Ciencias Cardiovasculares. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

<sup>b</sup>CIBERehd.

<sup>c</sup>Università Campus Bio-medico. Roma. Italia.

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

**Introducción:** La respuesta regeneradora hepática implica la restauración del componente celular perdido y el remodelado de la matriz extracelular en un proceso de reparación tisular. Una parte importante de esta respuesta es la eliminación de la matriz extracelular provisional, la cual en estadios iniciales estabilizó zonas dañadas por la pérdida de células parenquimales. Las metaloproteasas de matriz extracelular (MMPs) son enzimas que procesan de manera específica componentes de la matriz extracelular y otras proteínas como factores de crecimiento y receptores de membrana. El papel de algunas de ellas, collagenasas y gelatinasas, ha sido estudiado en la respuesta al daño hepático. Sin embargo se desconoce la posible función de las estromelisin, enzimas clave para procesos como la remodelación vascular y la cicatrización de la piel. Hemos caracterizado la expresión y la relevancia de la MMP10 (estromelisin 2), enzima recientemente involucrada en la progresión de diferentes tumores y la regulación de la coagulación sanguínea. Nuestros datos indican que la MMP10 es un componente esencial de la respuesta reparadora del hígado en diferentes modelos de lesión hepática y regeneración.

**Métodos:** La expresión de la MMP10 se evaluó en células en cultivo (hepatocitos, colangiocitos y macrófagos), así como en modelos experimentales de daño hepático y regeneración en ratones. Estos modelos incluyeron: administración aguda de CCl<sub>4</sub> y de alfa-naftil-isotiocianato (ANIT), hepatectomía parcial (HP) y ligadura del conducto biliar (BDL). La expresión de la MMP10 se evaluó por qPCR, western blot e inmunohistoquímica. El papel de la MMP10 en estos modelos se investigó comparando la respuesta de ratones MMP10<sup>+/+</sup> y MMP10<sup>-/-</sup>.

**Resultados:** La MMP10 se expresa débilmente en el hígado sano, pero sus niveles se inducen rápida y significativamente en todos los modelos ensayados. La proteína se detecta en células parenquimales, en el epitelio biliar y en células inflamatorias. En el modelo de BDL la MMP10 se detectó tanto en el citosol como en el núcleo de hepatocitos y colangiocitos. En estas células la MMP10 se induce en respuesta a ligandos del EGFR y el TGF $\beta$ , así como por sales biliares y GW4064, agonista sintético del "farnesoid  $\times$ receptor" (FXR). La ausencia de MMP10 resulta en una elevada mortalidad tras la HP, y en un significativo aumento de la necrosis en todos los modelos ensayados. Hemos observado una marcada acumulación de complejos insolubles de fibrinógeno y fibronectina en el hígado de ratones MMP10<sup>-/-</sup>.

**Conclusiones:** Esta es la primera descripción de la expresión de la MMP10 en modelos de daño y regeneración hepática. Hemos iden-

tificado la MMP10 como una diana de factores de crecimiento clave para la regeneración hepática, y como un nuevo gen regulado por las sales biliares/FXR. La MMP10 es necesaria para una correcta remodelación del parénquima hepático tras la lesión aguda. La actividad profibrinolítica de la MMP10 puede ser esencial en este proceso.

#### LA APARICIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS DERMATOLÓGICOS ES UN MARCADOR CLÍNICO DE DEMORA EN PROGRESIÓN TUMORAL Y MEJOR SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) TRATADOS CON SORAFENIB

M. Reig<sup>a</sup>, C. Rodríguez de Lope<sup>a</sup>, N. Llarch<sup>a</sup>, A. Forner<sup>a</sup>, F. Torres<sup>b</sup>, J. Ríos<sup>b</sup>, L. Boix<sup>a</sup>, J. Rimola<sup>c</sup>, A. Darnell<sup>c</sup>, C. Ayuso<sup>c</sup> y J. Bruix<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hepatología; <sup>c</sup>Servicio de Radiología. BCLC. IDIBAPS. CIBERehd. Hospital Clínic de Barcelona. España.

<sup>b</sup>IDIBAPS. Barcelona. España.

**Introducción:** Sorafenib [Sor] mejora la supervivencia (SV) de pacientes con CHC con un perfil de efectos adversos (EA) aceptable. Actualmente, no existen marcadores predictores de mejor SV. La mayoría de los EA del fármaco (reacciones cutáneas, síntomas gastrointestinales, cardiovasculares) aparecen dentro de los 60 días de iniciar Sor y pueden condicionar el manejo clínico de los pacientes.

**Objetivos:** Analizar el impacto de la aparición de EA a 60 días en tiempo a progresión (TTP) y SV de una cohorte prospectiva de pacientes con CHC tratados con Sor.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes Child-Pugh A/B7 puntos, sin ascitis ni encefalopatía, PS 0-1, sin factores de riesgo o contraindicación para Sor. El tratamiento se aplicó hasta progresión sintomática o intolerancia. El seguimiento incluyó evaluación basal y con-

trol mensual (clínico y analítica), asociados a controles adicionales por posibles EAs, los cuales se registraron según CTCAE v3.0.

**Resultados:** Entre octubre 2007 y julio 2011 se incluyeron 147 pacientes (97% cirróticos, 46% HCV+, edad media 64 años [49-78], 82,3% Child-Pugh A, PS0 84%, BCLC-B 78 y BCLC-C 69. Tras una mediana de seguimiento de 11,6 meses (0,4-51,8), presentaron un TTP de 5,06 meses (IC95%: 3,7-6,4) y una SV de 12,7 meses (IC95%: 10,3-15,2). La mediana de duración del tratamiento fue 6,7 meses (0,26-35) y todos excepto un paciente, presentaron al menos 1 EA. La mediana de aparición de los EAs fue 76 días y de la primera modificación de dosis 25 días (1-841). 79 pacientes presentaron EAs dermatológicos en los primeros 60 días (EAD60) y en 37 pacientes condicionaron la modificación de la dosis de Sor. La mediana de TTP y SV de los pacientes con EAD60 fue significativamente mayor que los pacientes que no los presentaron EAD60 (TTP 6,3 vs 2,7;  $p = 0,02$  y SV 18,2 vs 9,9;  $p < 0,001$ ). La mediana de tratamiento fue similar en ambos grupos [EAD60: 7,6 vs noEAD60: 5,5;  $p = \text{NS}$ ], pero los pacientes con EAD60 presentaron más modificaciones de dosis [3 vs 2 ( $p = 0,006$ )]. Los resultados no se modificaron al excluir los 8 pacientes que fallecieron en los primeros 60 días. En el análisis multivariado de la cohorte total, el PS basal ( $p < 0,001$ ), BCLC basal ( $p = 0,009$ ) y la presencia de EAD60 ( $p = 0,03$ ) se asocian a mayor SV. Si se excluyen los 8 pacientes fallecidos antes de 60 días el valor predictivo independiente se restringe a los EAD60  $>$  grado 1 que condicionaron ajuste de dosis ( $p = 0,03$ ).

**Conclusiones:** El desarrollo de efectos adversos dermatológicos durante los primeros 60 días de tratamiento se asocia a progresión tumoral más lenta y a mejor supervivencia. Por tanto, su aparición no debe asumirse como un evento negativo. Asimismo, ensayos clínicos de segunda línea deben diseñarse y/o evaluarse teniendo en cuenta este dato para evitar un posible sesgo en las conclusiones. Por último, propuestas de efectuar tratamiento a dosis baja para evitar EAs puede condicionar menor eficacia terapéutica.