



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 5

Moderadores: Lluís Castells (Barcelona) y José Antonio Carrión (Barcelona)

INMUNOSUPRESIÓN Y RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

C. Naveas Polo^a, G. Pieri^b, M. Rodríguez Perálvarez^a, C. García Caparrós^a, E. Tsochatzis^b, A. Poyato González^a, J. O'Beirne^b, J. Briceño Delgado^a, J.L. Montero Álvarez^a, D. Patch^b, A. Burroughs^b y M. de la Mata^a

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático. IMIBIC. CIBERhd. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

^bThe Royal Free Sheila Sherlock Liver Centre. Royal Free Hospital. Londres. Reino Unido.

Introducción: La recidiva del hepatocarcinoma (HCC) tras el trasplante hepático (TH) es importante fuente de morbimortalidad. Modelos preclínicos sugieren que la inmunosupresión farmacológica podría ser factor determinante en la recidiva de HCC.

Métodos: Se incluyeron 219 pacientes consecutivamente trasplantados por HCC entre los años 2000 y 2010 en 2 centros de referencia: Hospital Reina Sofía de Córdoba (n = 116) y Hospital Royal

Free de Londres (n = 103). Se excluyeron pacientes con incompatibilidad ABO, VIH+, trasplante de otro órgano, o fallecidos en el postrasplante inmediato. Se analizó el protocolo de inmunosupresión utilizado el primer mes postrasplante con respecto a la recidiva del HCC mediante análisis de supervivencia y regresión de Cox.

Resultados: La etiología mayoritaria de la cirrosis fue VHC (n = 106; 48,4%), alcohol (n = 81; 37%), y VHB (n = 52; 23,7%). El número de nódulos en el hígado explantado fue de $2,5 \pm 3,6$, siendo el tamaño del nódulo mayor de $3 \pm 2,1$ cm. 11 (5%) pacientes presentaron macroinvasión vascular, mientras que 41 (18,7%), microinvasión vascular. Tras un seguimiento postrasplante de 51 meses (IQR 26-93), la tasa de recidiva del HCC fue del 13,3% a 3 años, y del 17,6% a 5 años. El tipo de inhibidor de calcineurina, el uso de anti-metabolitos y de esteroides no influyeron en la recidiva del HCC (p = 0,24, p = 0,69 y p = 0,70 respectivamente). Los pacientes con niveles valle medios de tacrolimus > 10 ng/mL o de ciclosporina > 300 ng/mL durante el primer mes postrasplante presentaron tasa mayor de recidiva del HCC (27,7% vs 14,7% a 5 años). En la regresión de Cox la mayor exposición a niveles de calcineurina fue un factor predictivo independiente para la recidiva del HCC (RR = 3,1; p = 0,002) (tabla).

Conclusiones: La mayor exposición a inhibidores de la calcineurina tras el TH es factor predictivo independiente para recidiva del HCC. La aplicación de protocolos con exposición reducida a inhibidores de calcineurina sería recomendable para estos pacientes.

Regresión de Cox

Variable	RR	IC95%	p
Niveles elevados de inhibidores de la calcineurina*	3,1	1,5-6,4	0,002
Volumen tumoral total en explante	1,34	1,2-1,5	< 0,001
Microinvasión vascular	2,96	1,4-6,2	0,004
Macroinvasión vascular	3,01	1,1-8,1	0,03

*Niveles medios de tacrolimus > 10 mg/ml o de ciclosporina > 300 mg/ml en el primer mes postrasplante. Variables eliminadas del modelo: etiología viral (p = 0,96); tratamiento en lista de espera (p = 0,52); AFP (0,914); diferenciación tumoral (p = 0,22); permeación linfática (p = 0,2); tipo de inhibidor de la calcineurina (p = 0,98).

NUEVOS INHIBIDORES ALOSTÉRICOS DE LA PROTEASA NS3 DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

O. Abián Franco^{a,b}, S. Vega Sánchez^b, J. Sancho Sanz^{b,c} y A. Velázquez Campoy^{b,d}

^aInstituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). IIS Aragón. Zaragoza. España.

^bInstituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI). Unidad Asociada IQFR-CSIC-BIFI; ^cDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. España.

^dFundación ARAID. Diputación General de Aragón. España.

Introducción: La proteína NS3 del virus de la hepatitis C (VCH) es responsable del procesamiento de la región no estructural de la poliproteína precursora viral en las células hepáticas infectadas. La

actividad proteasa de NS3, localizada en su extremo N-terminal, se ha considerado una diana terapéutica para el desarrollo de fármacos desde su identificación hace dos décadas. Sin embargo, los primeros inhibidores específicos han sido aprobados para la terapia clínica este año. Además, ya se han reportado mutaciones asociadas a resistencia, comprometiendo la eficacia a largo plazo del tratamiento. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de nuevos y potentes agentes anti-VHC con reducida susceptibilidad a mutaciones en la proteasa NS3.

Objetivos: Hasta ahora, se han establecido dos estrategias para inhibir la proteasa NS3: 1) inhibidores competitivos que bloqueen su sitio activo, y 2) inhibidores alostéricos que bloqueen la unión de la proteína viral NS4A accesorio. En este trabajo se presenta un nuevo mecanismo de inhibición alostérica. La proteasa NS3 es una proteasa de serina dependiente de Zn²⁺ en la que el ión tiene una función estructural y es esencial para la integridad estructural de la proteína y la actividad catalítica. Estudios biofísicos realizados en nuestro grupo indican que existe un cambio conformacional global en la proteína inducido por la unión de Zn²⁺. Por lo tanto, en ausencia de Zn²⁺, la proteasa NS3 adopta una conformación parcialmente desplegada inactiva. Dado que existe una estrecha regulación de la concentración de Zn²⁺ intracelular, compuestos que interaccionen y estabilicen dicho estado inactivarán la NS3 y con ello el ciclo de replicación del virus.

Resultados: Mediante cribado masivo de ligandos en condiciones en que predomina el estado parcialmente plegado inactivo, se han identificado compuestos capaces de estabilizar el estado conformacional inactivo de la proteasa NS3. La eficacia de estos compuestos ha sido evaluada mediante ensayos celulares con sistema replicón. El nuevo mecanismo de acción, complementario al observado para los inhibidores competitivos clínicos, muestra varias ventajas: 1) reducción de los efectos asociados a la aparición de mutaciones de resistencia, dado que estos inhibidores interaccionan con un estado diferente de conformación de la enzima, 2) inhibición de la unión de NS4A, bloqueando sus diversos efectos en la proteasa NS3 (ej. aumento de la actividad, localización intracelular en membrana), y 3) posibilidad de terapia de combinación (utilizada comúnmente en terapia antiviral) junto con el tratamiento actual.

Conclusiones: La estrategia planteada ha permitido la identificación de compuestos que son capaces de estabilizar un estado conformacional inactivo de la proteasa NS3 y, por lo tanto, son capaces de inhibir la replicación del virus de la hepatitis C.

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA GENOTIPO 1 CON FIBROSIS AVANZADA O CIRROSIS COMPENSADA: PROGRAMA DE ACCESO TEMPRANO (EAP) CON TELAPREVIR EN ESPAÑA

I. Fernández Vázquez^a, E. Ortega González^b, R.M. Morillas Cunill^c, J. Such Ronda^d, X. Forns Bernhardt^e, J.M. Pascasio Acevedo^f, J. García Samaniego-Rey^g, A. Hill^h, J.M. Löfflerⁱ y J.L. Calleja Panero^j

^aSección de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

^cUnidad de Hepatología. Servicio Aparato Digestivo. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

^dUnidad de Hepatología. Hospital General Universitario y Universidad Miguel Hernández. CIBERehd. Alicante. España.

^eServicio de Hepatología. Hospital Clínic. CIBERehd. IDIBAPS. Barcelona. España.

^fUGC de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^gUnidad de Hepatología. Hospital Carlos III. CIBERehd. Madrid. España.

^hMetaVirology Ltd. Londres. Reino Unido.

ⁱJanssen-Cilag AG. Baar. Suiza.

^jServicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid. España.

Introducción y objetivos: El ensayo clínico de diseño abierto HEP3002, actualmente activo en 16 países, corresponde al Programa de Acceso Temprano (EAP) con telaprevir para pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 y fibrosis avanzada o cirrosis compensada.

Métodos: Pacientes naïve o con fracaso a un tratamiento previo fueron tratados con telaprevir, peginterferón alfa y ribavirina (PR) durante 12 semanas, seguido de PR. Para la inclusión se requería una biopsia hepática o una prueba no invasiva que mostrase fibrosis avanzada (Metavir F3 o Ishak 3-4) o cirrosis (Metavir F4 o Ishak 5-6) y un recuento de plaquetas > 90 000/mm³. Este análisis interino (ITT) incluye los datos hasta la semana 16 de los primeros 146 pacientes en España.

Resultados: En los 146 pacientes españoles, la edad media fue 54 años y el peso medio 79 kg; 68% fueron hombres, 99% caucásicos, el 80% tenía ARN-VHC = 800.000 UI/mL, tenían fibrosis avanzada en el 32% de los casos y cirrosis el 67%, 25% genotipo 1a. Globalmente, 23 pacientes (16%) eran naïve, 41 (28%) recaedores previos, 80 (55%) previamente no respondedores y 2 (1%) rebrote viral previo. En este análisis por intención de tratar, el porcentaje de pacientes con ARN-VHC < 25 UI/mL (o indetectable) en la semana 4 fue respectivamente del 96% (61%) en naïve; 88% (59%) en recaedores, y 79% (55%) en rebrote viral o no respondedores previos. El porcentaje de pacientes con ARN-VHC < 25 UI/mL (o indetectable) en la semana 12 fue 96% (96%) en naïve, 90% (90%) en recaedores y 82% (74%) en rebrote viral o no respondedores. Hasta la semana 16, 71 pacientes (49%) desarrollaron al menos un efecto adverso clínico de grado 3 o 4. Sesenta pacientes (41%) presentaron anemia grado 3-4 (Hb < 9 g/dL o reducción > 4,5 g/dL), 4 (3%) neutropenia grado 3-4 y 6 (4%) trombopenia grado 3-4. Cinco pacientes (3%) desarrollaron una reacción cutánea grado 3-4 (con un caso de síndrome de Stevens-Johnson); 1 paciente (1%) prurito grado 3-4. Dieciséis pacientes (11%) suspendieron telaprevir por efectos adversos, incluyendo 8 (6%) que interrumpieron por anemia y 5 (3%) que suspendieron por reacción cutánea. Veintiún pacientes (14%) sufrieron acontecimientos adversos graves. Dos pacientes fallecieron durante la fase de PR: uno desarrolló colitis isquémica y shock séptico, falleciendo por fallo multiorgánico; otro falleció por anemia aplásica seguida por descompensación hepática.

Conclusiones: En este EAP con telaprevir para pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada, el 82% de los pacientes reclutados en España alcanzaron ARN-VHC indetectable en la semana 12 (ITT). Veintidós pacientes (14%) desarrollaron acontecimientos adversos graves y 16 (11%) suspendieron telaprevir por efectos adversos.

IDENTIFICACIÓN DE LA P90RSK COMO UNA NUEVA DIANA TERAPÉUTICA PARA LA FIBROSIS HEPÁTICA

O. Morales-Ibanez^a, S. Affò^a, C. Millán^a, M. Coll^a, V. Arroyo^a, P. Ginès^a, J. Caballería^a, P. Sancho-Bru^a y R. Bataller^{a,b}

^aUnidad de Hepatología. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). CIBERehd. Barcelona. España.

^bDivision of Gastroenterology and Hepatology. Departments of Medicine and Nutrition. University of North Carolina at Chapel Hill. NC. Estados Unidos.

Introducción: Es necesaria la identificación de nuevas dianas terapéuticas para la fibrosis hepática, un proceso caracterizado por una deposición progresiva de matriz extracelular en el parénquima hepático. Estudios proteómicos en hígados humanos permitió la

identificación de la p90RSK como un posible mediador de daño hepático. La p90RSK es una quinasa de señalización intracelular involucrada en la proliferación y diferenciación celular y en la síntesis de colágeno. No existe información sobre su función en la fibrosis hepática. El presente estudio pretende investigar el papel de la p90RSK en la fibrosis hepática.

Métodos: Se analizó la expresión génica hepática de la p90RSK mediante qPCR en pacientes con un grado avanzado de fibrosis hepática (F4) por hepatitis alcohólica (HA) (n = 9) y hepatopatía por virus C (HVC) (n = 9), en fragmentos de hígados normales (n = 7) y en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La expresión proteica y fosforilación hepática de la p90RSK fueron estudiadas por inmunohistoquímica y Western blot. Por otra parte, se realizó un estudio de inhibición farmacológica de la p90RSK con kaempferol, un flavonoide que inhibe esta quinasa, en un modelo de fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono (CCl4) en ratón. Se estudió la expresión de marcadores profibrogénicos y proinflamatorios, el grado de fibrosis hepática por Sirius Red y el daño hepatocelular. Finalmente, la fosforilación in vitro de la p90RSK y sus efectos en la activación de las células hepáticas estrelladas (CHE) fueron estudiados en CHE primarias humanas.

Resultados: La expresión génica, proteica y fosforilación hepática de la p90RSK se encontró aumentada en pacientes con un grado avanzado de fibrosis hepática comparado con hígados normales y pacientes con fibrosis leve-moderada ($p < 0,01$). La distribución tisular de la p90RSK activada en pacientes con fibrosis avanzada reveló una translocación nuclear en hepatocitos. Por otra parte, los ratones tratados con kaempferol presentaron una disminución de la fibrosis e inflamación hepática inducida por el CCl4 debido a una reducción de la deposición de colágeno en el parénquima hepático y de expresión de genes profibrogénicos (colágeno 1, TIMP-1, TGF- β y MMP-2) y citocinas proinflamatorias (TNF- α y MCP-1) ($p < 0,05$). Además, dichos ratones presentaron un menor aumento de transaminasas séricas ($p < 0,05$). Por último, la fosforilación de la p90RSK inducida por mediadores profibrogénicos (PDGF, LPS y TNF- α) en CHE en cultivo fue atenuada por el kaempferol, que a su vez disminuyó la expresión basal de genes profibrogénicos (colágeno 1, TIMP-1 y TGF- β) en CHE activadas ($p < 0,05$).

Conclusiones: La p90RSK está funcionalmente activada en pacientes con un grado avanzado de fibrosis hepática y media la fibrosis hepática experimental y las propiedades fibrogénicas de las células hepáticas estrelladas. Estos resultados sugieren que la p90RSK podría ser una nueva diana terapéutica para la fibrosis hepática.

DESARROLLO DE UN NUEVO MODELO MURINO DE HEPATITIS AUTOINMUNE ÚTIL PARA ESTUDIOS PATOGENICOS Y ENSAYOS TERAPÉUTICOS

I. Gil-Fariña^a, M. Di Scala^a, N. Zabaleta^a, E. López-Franco^a, C. Olagüe^a, A. Vales^a, L. Guemba^{a,b}, J. Prieto^{a,b} y G. González-Aseguinolaza^a

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

^bClinica Universidad de Navarra. Unidad de Hepatología. CIBERehd. Pamplona. España.

Introducción y objetivos: La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad crónica caracterizada por destrucción de hepatocitos mediada por el sistema inmune como consecuencia de la pérdida de la tolerancia inmunológica frente a antígenos propios. Pese a que el uso de esteroides es eficaz en la mayoría de los pacientes hay casos de resistencia al tratamiento o de presentación hiperaguda de la enfermedad. El mecanismo molecular que subyace al desencadenamiento del ataque autoinmune a las células hepáticas no es bien comprendido. El avance en este campo es crítico para el desarrollo de nuevos tratamientos, necesitándose para ello mode-

los animales que recapitulen las manifestaciones clínicas, histológicas y serológicas de la hepatitis autoinmune humana. El desarrollo de un modelo murino con estas características ha sido el objetivo de este trabajo.

Métodos: Se han construido dos virus adenoasociados (AAV) que expresan de forma hepatoespecífica y sostenida la IL-12 (AAVIL-12) o luciferasa (AAVLuc) como control. Los vectores AAV se inyectaron intravenosamente en ratones C57BL/6 y ratones deficientes en el receptor de IFN- γ . A distintos tiempos tras la inyección se analizaron los niveles de citoquinas y de transaminasas y la presencia de autoanticuerpos en suero y se sacrificaron para análisis histopatológico del hígado y estudio de las poblaciones linfocitarias intrahepáticas por citometría de flujo.

Resultados: En los animales inyectados con AAVIL-12, pero no en los que recibieron AAVLuc, se observó una elevación de IFN- γ mantenida en el tiempo. A día 30 tras la inyección del AAVIL-12 se detectó la presencia de anticuerpos anti-nucleares (ANA) y anti-músculo liso (ASMA) pero no anti-mitocondriales ni anti-LKM. El análisis histopatológico de los hígados a los 14 días tras la administración de AAVIL-12 reveló una hepatitis predominantemente portal. A los 30 y 120 días, se observó progresión de la lesión mostrando los hígados intensa necrosis erosiva periportal y notable elevación de los enzimas hepáticos en suero. Se observó un aumento significativo en el número y nivel de activación de linfocitos T CD8+ y CD4+. En los ratones deficientes para el receptor de IFN- γ no se observa ninguno de las alteraciones observadas en los ratones WT.

Conclusiones: La expresión intrahepática sostenida de bajas dosis de IL-12 induce una elevación mantenida de IFN- γ en el hígado y rotura de la tolerancia inmunológica con aparición de autoanticuerpos ANA y ASMA y una imagen histológica de necrosis en sacabocados con intensa infiltración linfocitaria CD4 y CD8. Este cuadro mimetiza la hepatitis autoinmune humana tipo I y es el primer modelo de la literatura en el que este cuadro puede ser reproducido sin el uso de animales modificados genéticamente en la línea germinal. El modelo propuesto es fácilmente reproducible y puede ser útil para el ensayo de nuevos tratamientos y para la investigación de los mecanismos causantes de daño hepático autoinmune.

UNA NUEVA FORMA RECOMBINANTE DE LA SUPERÓXIDO DISMUTASA HUMANA PROTEGE LOS INJERTOS HEPÁTICOS MURINOS PRESERVADOS PARA TRASPLANTE

D. Hide^a, S. Guixé-Muntet^a, A. Mancini^b, J. Bosch^a y J. Gracia-Sancho^a

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. CIBEREHD. Barcelona. España.

^bInstituto Nacional de Cáncer "G. Pascale". Nápoles. Italia.

Introducción: La isquemia y reperusión durante el trasplante de hígado causa daño hepático y disfunción temprana del injerto. Los mecanismos implicados incluyen disfunción endotelial, inflamación y estrés oxidativo. Recientemente hemos generado una nueva forma recombinante de la manganeso superóxido dismutasa humana (rMnSOD) que conserva el péptido señal permitiéndole entrar en las células y ser constitutivamente activa. La rMnSOD representa una nueva estrategia terapéutica frente al estrés oxidativo. El presente estudio tiene como objetivo evaluar los efectos protectores de la rMnSOD en la viabilidad y función endotelial de injertos hepáticos procedentes de ratas sanas sometidos a preservación en frío y reperusión en caliente.

Métodos: 1. Se evaluó el efecto de la rMnSOD sobre el grado de estrés oxidativo de células endoteliales sinusoidales (CES) aisladas de hígados de rata y preservadas en frío. 2. rMnSOD, o su vehículo, fue administrada a ratas sanas (50 μ g/kg; iv) 30 minutos antes de la extracción y preservación del injerto hepático. Tras 16h de pre-

servación en frío, los injertos fueron reperfundidos a 37 °C durante 1h monitorizándose la respuesta vascular hepática (aumento de resistencia intrahepática post-reperusión) y la función endotelial (vasorelajación en respuesta a acetilcolina). Además se determinaron marcadores de daño hepático (ALT, AST, LDH), capacidad antioxidante (actividad SOD), estrés oxidativo (O_2^- , ONOO $^-$), inflamación (ICAM-1) y biodisponibilidad de óxido nítrico (GMPc y NOx). 3- La capacidad antioxidante de rMnSOD al utilizarse como suplemento de una solución de preservación comercial fue evaluada en biopsias hepáticas.

Resultados: 1. La preservación en frío induce un marcado incremento en los niveles de O_2^- en CES, que es inhibido por rMnSOD. 2. La administración iv de rMnSOD pre-explante previene la disfunción vascular y endotelial intrahepática derivada de la preservación en frío y la reperusión en caliente. Los efectos beneficiosos de la rMnSOD están asociados a una reducción del daño hepático, de los niveles hepáticos de O_2^- , ONOO $^-$ e inflamación junto con un aumento de la actividad antioxidante y la biodisponibilidad de óxido nítrico. 3. rMnSOD añadida a una solución de preservación convencional mantiene su marcada capacidad antioxidante evitando la formación de radicales libres de oxígeno en tejido hepático preservado en condiciones de trasplante.

Conclusiones: Este estudio demuestra que el pre-tratamiento intravenoso con rMnSOD mejora significativamente la viabilidad y función endotelial del injerto hepático tras la preservación en frío y reperusión en caliente. Nuestros hallazgos demuestran que la rMnSOD representa una nueva estrategia terapéutica para proteger los injertos hepáticos destinados a trasplante.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TRIPLE TERAPIA CON PEGINTERFERÓN, RIBAVIRINA Y BOCEPREVIR EN USO COMPASIVO EN PACIENTES CON HEPATITIS C GENOTIPO 1 CON FIBROSIS AVANZADA: ANÁLISIS INTERMEDIO A LAS 12 SEMANAS

J.L. Calleja^a, J.M. Pascasio^b, B. Ruiz- Antorán^c, J.R. Larrubia^d, F. Gea^e, J. de la Revilla^a, X. Forn^s, M. Romero-Gómez^g, J. Crespo^h, R. Solàⁱ, C. Fernández^j, I. Fernández^k y M. Buti^l

^aUnidad de Hepatología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

^bUGC de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^cServicio de Farmacología Clínica. Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. España.

^dServicio de Digestivo. Hospital de Guadalajara. España.

^eUnidad de Hepatología. Hospital La Paz. Madrid. España.

^fUnidad de Hepatología. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. CIBERehd. Universidad de Barcelona. España.

^gUGC de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

^hServicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

ⁱUnidad de Hepatología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

^jUnidad de Hepatología. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. España.

^kDepartamento de Hepatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

^lUnidad de Hepatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Introducción: En 2011 la AEMPS autorizó el uso compasivo de boceprevir en pacientes con hepatitis C. Esta autorización generó un registro de pacientes.

Objetivos: Evaluar la seguridad y efectividad del tratamiento con boceprevir asociado a peginterferón alfa/ribavirina en pacientes genotipo 1 con fibrosis avanzada (F3 (puentes de fibrosis)-F4 (cirrosis) en biopsia o fibroscan® > 9,5 Kpa) que han recibido 12 sem de tratamiento.

Métodos: Registro multicéntrico prospectivo que ha incluido pacientes con hepatitis C genotipo 1 (naïves y fallo a un tratamiento previo) con fibrosis en puentes o cirrosis en tratamiento con triple terapia con boceprevir según ficha técnica.

Resultados: Se han incluido 94 pacientes con una media de 55 años. El 63% varones, 19/81% genotipo 1a/1b y carga viral basal de 6,2 log. Un 86% de los pacientes tenían datos histológicos de cirrosis y un 22% tenían varices esofágicas. El 19% de los pacientes eran naïves y el 81% no respondedores a tratamientos previos (33% recaedores, 37% respondedores parciales y un 30% respondedores nulos). El 20% de los pacientes presentaba cifras basales < 90.000 plaquetas. Hasta la semana 12, 30 pacientes (31,9%) presentaron eventos adversos graves (43 SAEs) (tabla). En el análisis ITT el porcentaje de pacientes con ARN del VHC < 100 UI/ml (no detectable) en la semana 12 fue del 67% (58,5%). 78% (72%) en pacientes naïve, 80% (76%) en pacientes recaedores, 75% (61%) en pacientes respondedores parciales y el 35% (26%) en respondedores nulos. En el análisis PP (pacientes que iniciaron boceprevir (n = 80)) la respuesta fue del 79% (69%). 82% (76%) en pacientes naïve, 83% (79%) en pacientes recaedores, 95% (77%) en pacientes respondedores parciales y el 47% (35%) en respondedores nulos.

Conclusiones: El tratamiento con triple terapia con boceprevir en pacientes con fibrosis avanzada es muy eficaz en la negativización de la viremia en la semana 12 (67%) aunque se asocia a acontecimientos adversos graves en más del 30% de los pacientes.

Pacientes, n (% pacientes con al menos un acontecimiento)	n = 94
Acontecimientos adversos graves (SAEs)	30 (31,9%)
Interrupción precoz	
Debido a SAEs	10 (10,6%)
Abandono paciente	3 (3,2%)
Fracaso virológico	18 (19,1%)
Muertes	
Shock séptico, fallo multiorgánico secundario a neumonía	2 (1,06%)
Modificación dosis (peginterferón alfa)	8 (8,5%)
Infección (grado 3/4)	4 (4,3%)
Descompensación hepática (grado 3/4)	4 (4,3%)
Anemia	
Hg < 10,0 g/dl	27 (28,7%)
Hb < 8,0 g/dl	3 (3,2%)
Uso EPO	24 (25,5%)
Transfusión sanguínea	9 (9,6%)
Descenso de dosis de ribavirina	26 (27,7%)
Neutropenia	
N < 1.000/mm ³	43 (45,7%)
N > 500/mm ³	5 (5,3%)
Uso G-CSF	2 (2,1%)
Trombopenia	
PlaQ < 50.000	18 (19,1%)
PlaQ < 25.000	1 (1,1%)