

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 6

Moderadores: Blanca Figueruela (Sevilla) y María Teresa Arias Loste (Santander)

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MUERTE EN LA HEMORRAGIA POR VARICES CON VARIABLES OBJETIVAS: VALOR DEL MELD

E. Reverte^a, F. Turón^a, S. Casu^a, S. Seijó^a, E. Llop^b, A. Berzigotti^a, J. Bosch^a, J.C. García-Pagán^a y J.G. Abraldes^a

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática. Hospital Clínico. IDIBAPS. CIBEREHD. Barcelona. España.

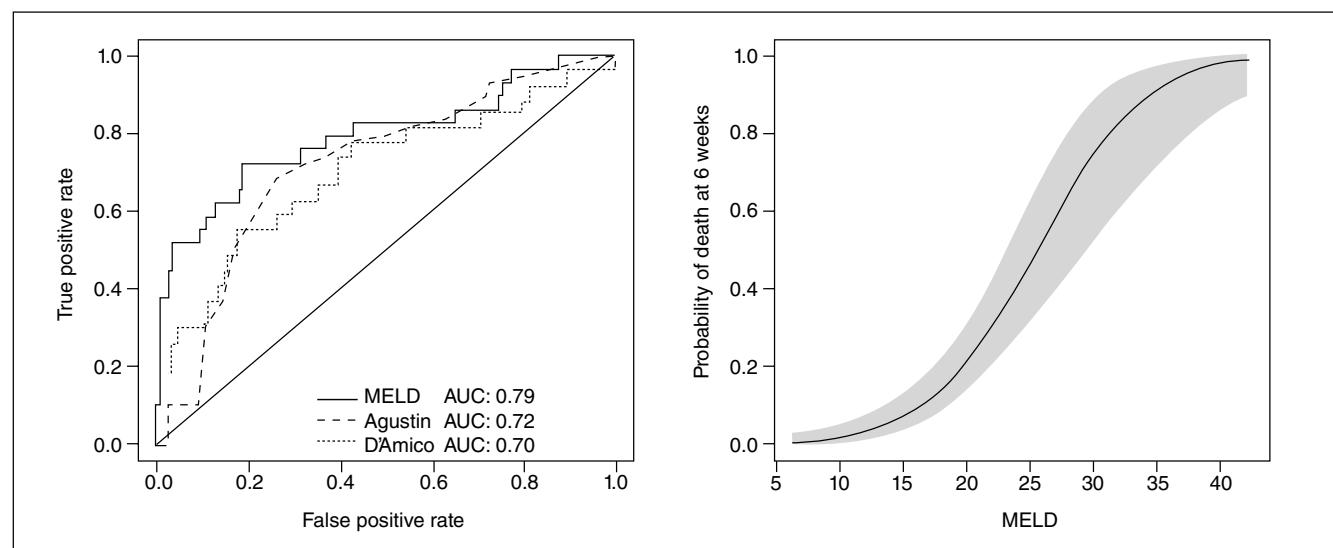
^bUnidad de Hepatología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

Introducción: La hemorragia por varices esofágicas (HVE) se asocia a una alta mortalidad (15-20%) en la cirrosis. Los modelos pronósticos descritos raramente se usan, en parte por falta de validación externa, y en parte porque incluyen variables subjetivas (Child, sangrado activo), cuya evaluación es inconsistente. Definir

de forma objetiva y robusta el pronóstico de la HVE tiene enorme interés actualmente, ya que se ha demostrado que el TIPS precoz mejora la mortalidad en los pacientes de alto riesgo. Este estudio pretende mejorar la predicción pronóstica en la HVE. Para ello se han evaluado modelos descritos recientemente y se ha desarrollado una regla de predicción con variables puramente objetivas para seleccionar pacientes de alto riesgo de muerte.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente 197 pacientes con cirrosis y HVE (2007-10) tratados de forma estándar (sin TIPS-precoz). Se evaluó la calibración (predicción de riesgo absoluto) y discriminación de los modelos MELD, D'Amico (HEP 03) y Augustín (AJG 11). Se realizó análisis multivariable (con bootstrapping) limitado a variables objetivas. Se desarrolló una regla predictiva para identificar pacientes de "alto riesgo", definido como mortalidad = 20%.

Resultados: Se excluyeron 19 pacientes con hepatocarcinoma BCCLC-D y se analizaron 178 (Child A/B/C: 15/57/28%). La mortalidad a las 6 semanas fue 16%. El MELD fue el mejor modelo discriminativo (fig.). La calibración no se pudo evaluar para el MELD (ausencia de datos previos), y fue insatisfactoria para los otros modelos. En el multivariable ninguna variable mejoró la



predicción del MELD, recalibrándose con regresión logística para la predicción de muerte a 6 semanas (logit = -5,546 +0,220*MELD; fig.). El umbral de MELD definitorio de alto riesgo fue 19; los pacientes con MELD < 19 (n = 136) y = 19 (n = 42) tuvieron 8 vs 43% de mortalidad. Los clasificados como bajo (n = 100) o alto riesgo (Child B + sangrado activo/Child C; n = 78) de acuerdo a los criterios del estudio TIPS-precoz tuvieron 8 vs 27% de mortalidad.

Conclusiones: En esta serie el MELD fue superior a los modelos D'Amico y Augustin en la predicción de mortalidad temprana en la HVE, ofreciendo una excelente estratificación pronóstica. El uso del MELD podría ser más eficiente que los criterios actuales para seleccionar pacientes de alto riesgo subsidiarios de TIPS precoz. (Véase figura pág. anterior).

ESTUDIO DE LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE FABP1 EN MODELOS IN VITRO HUMANOS.

PAPEL DE FABP1 Y DE LOS PRINCIPALES FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN INVOLUCRADOS EN SU REGULACIÓN EN EL DESARROLLO DE NAFLD EN UN MODELO IN VIVO

S. Pisonero-Vaquero^a, C. Guzmán^b, M. Benet^{b,c}, M. Moya^b, S. Martínez-Flórez^a, M.V. García-Mediavilla^{a,c}, J. González-Gallego^{a,c}, J.V. Castell^{b,c,d}, S. Sánchez-Campos^{a,c} y R. Jover^{b,c,d}

^aInstituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. León. España.

^bUnidad de Hepatología Experimental. IIS Hospital de la Fe. Valencia. España.

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

^dDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Introducción: Existen proteínas de membrana que incrementan la captación de ácidos grasos de cadena larga por los hepatocitos, entre las que destacan las proteína de unión a ácidos grasos (FABPs), las cuales se unen a ácidos grasos libres potencialmente tóxicos en el citosol y promueven su rápida eliminación mediante su oxidación o bien mediante su almacenamiento.

Objetivos: Investigar los factores de transcripción involucrados en el control de FABP1 y su regulación en la enfermedad de hígado graso no alcohólica. Evaluar la expresión génica de FABP1 y de los factores de transcripción que participan en su regulación durante el desarrollo de esteatosis y su evolución a esteatohepatitis en un modelo *in vivo* de NAFLD.

Métodos: El estudio *in vitro* de la regulación de FABP1 se llevó a cabo mediante la transfección de hepatocitos humanos de donantes en cultivo y células HepG2 con vectores adenovirales que codificaban 10 factores de transcripción diferentes. El estudio de la expresión génica de C/EBPalpha, PPARalpha, FOXA1 y FABP1 se llevó a cabo mediante RT-qPCR, western blot e inmunofluorescencia. Como modelo animal de esteatohepatitis se utilizaron ratones macho C57BL/6J alimentados con dieta deficiente en colina y metionina (MCD) durante 5 semanas (15-5S). Se confirmó la presencia y evolución de NAFLD mediante estudios histológicos.

Resultados: El modelo *in vitro* de sobreexpresión de factores de transcripción demostró que FOXA1 y PPARalpha fueron los activadores de la expresión de FABP1 más efectivos (ARNm: FOXA = +150%; PPARalpha = +195%, vs control), incrementando además su presencia en el citosol, mientras que C/EBPalpha fue el represor más potente (ARNm: -70%). En nuestro modelo MCD, la evolución de NAFLD se acompañó de una inhibición progresiva de la expresión génica de FABP1 (ARNm: MCD 2S: -15%; MCD 5S: -75%, vs dieta control) acompañada de una inhibición de la expresión de los factores de transcripción activadores de FABP1, más marcada según avanza el desarrollo de la enfermedad de hígado graso (ARNm: PPARalpha

= MCD 2S: -51%; MCD 5S: -57%; FOXA1 = MCD 2S: -43%; MCD 5S: -54%). Además, C/EBPalpha se encontró inducido tempranamente en nuestro modelo *in vivo* de NAFLD (ARNm: MCD 2S: +185%). Por último, el tratamiento con el ligando de PPARalpha GW7647 en la quinta semana fue capaz de revertir la inhibición de FABP1 en dicho modelo (ARNm: +330%, vs MCD 5S).

Conclusiones: Los principales factores de transcripción involucrados en la regulación de FABP1 fueron C/EBPalpha, PPARalpha y FOXA1. Además, en nuestro modelo animal parece existir una alteración en la capacidad de captación y procesamiento de ácidos grasos dependiente de FABP1 involucrada en el desarrollo de NAFLD, efecto mediado por la alteración de la expresión de los factores de transcripción que regulan FABP1.

Financiado por BFU2010-15784, SAF2007-60667, FIS (PI10/00194) y GRS 482/A/10. CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

LA CONCENTRACIÓN SÉRICA ELEVADA DE LA ÁCIDO GRASO TRANSLOCASA CD36 SOLUBLE (CD36S) ES UN FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE ASOCIADO CON ESTEATOSIS AVANZADA: ¿UN NUEVO MARCADOR DIRECTO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO?

E. Chávez Jiménez^a, O. Lo Iacono^b, J. Crespo^c, M. Romero Gómez^d, J. García Samaniego^e, M. Fernández Bermejo^f, A. Domínguez Díez^g, J. Rodríguez de Cía^a, A. Sáez^a, J.L. Porrero^a, J. Vargas^a, S. Soto Fernández^b, A. Díaz^a, R. Gallego Durán^d, A. Madejón^e, M.E. Miquilena Colina^a y C. García Monzón^a

^aUnidad de Investigación. Hospital Universitario Santa Cristina. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Madrid. España.

^bServicio de Digestivo. Hospital del Tajo. Aranjuez. España.

^cServicio de Gastroenterología y Hepatología; ^dServicio de Cirugía General. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

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

^fUnidad de Hepatología. Hospital Carlos III. Madrid. España.

^gServicio de Digestivo. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. España.

Introducción: Se ha demostrado en estudios poblacionales que las concentraciones séricas de la fracción soluble del transportador de ácidos grasos CD36 (CD36s) se correlacionan positivamente con la presencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, factores implicados en la patogenia de la esteatosis hepática, pero se desconoce su potencial asociación con esta prevalente hepatopatía.

Objetivos: Evaluar la relación entre las concentraciones séricas de CD36s y el grado de esteatosis en pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA) y en pacientes con hepatitis crónica C (HCC).

Métodos: Se determinaron las concentraciones de CD36s, mediante ELISA cuantitativo, en muestras de suero en ayunas de 399 pacientes, 227 con HGNA (55 con esteatohepatitis), 87 con HCC (49 con esteatosis) y 85 con hígado histológicamente normal (HN). Todos los pacientes se caracterizaron desde un punto de vista antropométrico, metabólico, virológico e histológico. Según la clasificación histológica de Kleiner, se definió esteatosis avanzada cuando el porcentaje de hepatocitos esteatósicos fue de más del 33%. Las posibles asociaciones entre CD36s y las distintas variables de las cohortes en estudio se analizaron mediante regresión logística multivariada.

Resultados: En los pacientes con HGNA, las concentraciones séricas de CD36s fueron significativamente más elevadas en los pacientes con esteatosis simple ($361,3 \pm 286,3$ pg/ml) que en aquellos con esteatohepatitis ($229,5 \pm 202,5$ pg/ml) y que en los pacientes con HN ($173,9 \pm 137,3$ pg/ml; $p < 0,001$ en ambos casos). Las con-

centraciones de CD36s fueron más altas en los pacientes con esteatohepatitis que en los pacientes con HN, pero sin alcanzar significación estadística. En los pacientes con HCC, no hubo diferencias significativas entre los niveles circulantes de CD36s de los pacientes con esteatosis asociada ($428,7 \pm 260,3$ pg/ml) de aquellos sin esteatosis ($387,2 \pm 283,5$ pg/ml, $p = 0,485$), pero sí con respecto al grupo HN ($p < 0,001$ en ambos casos). Una observación destacable fue que las concentraciones séricas de CD36s aumentaban de manera paralela al grado histológico de esteatosis en pacientes con HGNA ($p < 0,001$) pero no en los pacientes con HCC ($p = 0,151$). Asimismo, sólo en los pacientes con HGNA, el análisis multivariado ajustado por variables demográficas y antropométricas evidenció que las concentraciones séricas de CD36s se asociaban de manera independiente con la presencia de esteatosis avanzada [odds ratio (OR): 1,001; intervalo de confianza 95% (IC): 1,000 a 1,002; $p = 0,021$] así como tras el ajuste por variables metabólicas (OR: 1,002; IC95%: 1,000 a 1,003; $p = 0,001$).

Conclusiones: En los pacientes con HGNA, pero no en aquellos con HCC, la concentración sérica elevada de CD36s es un factor de riesgo independiente asociado con esteatosis avanzada, lo que sugiere que la determinación de CD36s podría ser de utilidad para la evaluación no invasiva del grado de esteatosis hepática en los pacientes con sospecha clínica de HGNA.

INTERACCIÓN ENTRE FACTORES GENÉTICOS DEL HOSPEDADOR Y DEL VIRUS EN LA HEPATITIS C

J.A. del Campo^a, L. Rojas^a, J. Ampuero^a, L. Ortiz-Fernández^b, M. Maraver^a, A. Rojas^a, M. Conde^b, M. García-Valdecasas^a, R.J. García-Lozano^b, R. Solá^c, X. Forns^d, R. Moreno-Otero^e, R.J. Andrade^f, M. Diago^g, J. Salmerón^h, L. Rodrigoⁱ, J.A. Pons^j, J.M. Navarro^k, J.L. Calleja^l, J. García-Samaniego^m, M. Butíⁿ, R. Millán^a, M.F. González-Escribano^b y M. Romero-Gómez^a

^aHospital Universitario de Valme & CIBERehd. Sevilla. España.

^bInmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^cUnidad de Hepatología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

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

^eServicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

^fUnidades de Gestión Clínica Aparato Digestivo y Farmacología Clínica. Facultad de Medicina. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^gUnidad de Hepatología. Hospital General Universitario de Valencia. España.

^hUnidad de Hepatología. Hospital San Cecilio. Granada. España.

ⁱUnidad de Hepatología. Hospital Central de Asturias. Oviedo. España.

^jUnidad de Hepatología. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

^kHospital Costa del Sol. Marbella. España.

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

^mUnidad de Hepatología. Hospital Carlos III. Madrid. España.

ⁿUnitat d'Hepatologia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Introducción: El genotipo favorable, CC, de la IL28B es más frecuente en pacientes con genotipo viral 3 que en genotipo 1, por lo que parece jugar un papel clave en el aclaramiento viral espontáneo. El objetivo de este estudio fue conocer la influencia de los factores genéticos en las infecciones por hepatitis C crónica en los genotipos 1a, 1b y 3a.

Métodos: Se recogió sangre de 950 pacientes con hepatitis crónica C, infectados por genotipo 1 ($n = 755$) y 3 ($n = 195$). En una co-

horte previa ($n = 148$), genotipamos 262.264 marcadores SNP en cada uno de las muestras, utilizando la tecnología de chip de DNA NspI array (Genechip System, Affymetrix), siguiendo las instrucciones del fabricante. Los análisis genéticos y estadísticos de las poblaciones en estudio se realizaron con los programas informáticos Structure, Eigensoft, Plink y Haplovview. Se obtuvo un consentimiento informado de cada individuo. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) se seleccionaron de acuerdo con valores de $p < 10^{-3}$ en el estudio de asociación de genoma completo (GWAS) en relación con la respuesta viral sostenida (RVS), distribución de los genotipos, farmacogenómica, esteatosis y estadio de fibrosis. Finalmente se seleccionaron y genotiparon un total de 98 SNPs diana utilizando la plataforma de Sequenom iPLEX MassARRAY.

Resultados: Se analizaron los SNPs en una cohorte de validación de 145 pacientes infectados con genotipo 1a, 610 con genotipo 1b y 195 con genotipo 3a. Una mutación en el gen RAPGEF4 (rs17706217 GG) se asoció con la infección por genotipo 1a (47,8% vs 28,6%); OR: 0,60 (IC95%: 0,37-0,97), $p = 0,038$. Los SNPs asociados con la infección por genotipo 1 frente a la infección por genotipo 3a fueron: BTN3A2 (rs9104 GG) (78,8% vs 65,6%); OR: 0,59 (IC95%: 0,40-0,88), $p = 0,009$, CCT2 (rs710769 AA) (36,7% vs 26,0%); OR: 1,87 (IC95%: 1,001 a 2,618), $p = 0,05$, UCP3 (rs1626521 CC) (31,7% vs 14,9%); OR: 1,77 (IC95%: 1,20-2,61), $p = 0,004$ y PBK (rs17388536 TT) (85,1% vs 74,8%); OR: 0,58 (IC95%: 0,40 a 0,91), $p = 0,016$. En el análisis de replicación BTN3A2 (rs9104) se mantuvo fuertemente asociado con la infección por genotipo 1: Cohorte estimación: 75,1% ($n = 340$) vs 64,1% ($n = 59$), $p = 0,044$ y cohorte de validación: 81,6% ($n = 369$) vs 65,3% ($n = 49$), $p = 0,005$.

Conclusiones: Los factores genéticos del huésped parecen modular la infección viral de acuerdo a subtipos virales en genotipo 1. RAPGEF4 (factor de intercambio guanina 4) se asoció con la infección por genotipo 1a y debería analizarse en la triple terapia por poseer distinta barrera genética contra los inhibidores de proteasa. BTN3A2 (butyrophilin, subfamilia 3, miembro A2) es una proteína relacionada con la respuesta inmune innata (células NK) que podría desempeñar un papel relevante seleccionando la infección por virus C genotipo 1.

KLF12 SE RELACIONA CON LA PRESENCIA DE ANEMIA EN PACIENTES CON HEPATITIS C TRATADOS CON DOBLE TERAPIA

J. Ampuero^a, I. de la Paz Cañizares^b, L. Rojas^a, J.A. del Campo^a, L. Ortiz-Fernández^c, M. Maraver^a, Á. Rojas^a, M. Conde^c, M. García-Valdecasas^a, J.R. García-Lozano^c, X. Forns^d, R. Solá^e, R. Moreno-Otero^f, R.J. Andrade^g, M. Diago^h, J. Salmerónⁱ, J. García-Samaniego^j, J.A. Pons^k, J.M. Navarro^l, J.L. Calleja^m, L. Rodrigoⁿ, M. Butí^o, R. Millán^a, F. González-Escribano^b y M. Romero Gómez^a

^aUGC de Enfermedades Digestivas y CIBERehd. Hospital de Valme. Sevilla. España.

^bUnidad de Farmacia. Hospital Josep Trueta. Girona. España.

^cUnidad de Inmunología. Hospital Universitario del Rocío. Sevilla. España.

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

^eUnidad de Hepatología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

^fServicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

^gUnidad de Hepatología. Ciberehd. Hospital Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga. España.

^hServicio de Digestivo. Hospital General de Valencia. España.

ⁱUnidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

^aServicio de Digestivo. CIBERehd. Hospital Carlos III. Madrid.

España.

^bUnidad de Hepatología. Hospital Virgen de Arrixaca. Murcia.

España.

^cHospital Costa del Sol. Marbella. España.

^dHospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

^eUnidad de Hepatología. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

España.

^fUnitat d'Hepatologia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Introducción: La presencia de anemia durante el tratamiento de la hepatitis C con interferón y ribavirina es común. Sin embargo, el papel de la genética permanece incierto. Krüppel-like family of transcription factors(KLFs) se ha propuesto como un gen clave en la regulación de la cadena β de la hemoglobina y, por tanto, de la eritropoyesis (Kralal. Br J Haematol, 2011).

Objetivos: Genotipar pacientes con infección por hepatitis C para encontrar SNP's asociados con el desarrollo de anemia durante el tratamiento con interferón y ribavirina.

Métodos: Se incluyeron 565 pacientes con hepatitis C, procedentes de 14 hospitales españoles. La edad media fue de $45 \pm 10,4$ años; 59,6% (337/565) hombres y 40,4% (228/565) mujeres; genotipo 1 70,4% (398/565), genotipo 2 3% (17/565), genotipo 3 17% (96/565), genotipo 4 9,6% (54/565); genotipo IL28B-CC 36,1% (202/559) vs genotipo IL28B-CT/TT 63,9% (357/559). En estos pacientes, se genotiparon diversos SNP's, seleccionando finalmente 98, de acuerdo a su significación estadística. La presencia de anemia fue definida por una hemoglobina (Hb) = 10 g/dL.

Resultados: En el análisis univariante de todos los SNP's, PC-NXL2, CCT2, KLF12, PBKr y BAI3 fueron hallados significativos, y tras el análisis multivariante quedaron PCNXL2, KLF12 y BAI3, siendo KLF12 el más significativo. Dividimos la cohorte en función de la presencia del genotipo KLF12-TT (65,3%; 369/565) vs KLF12-CT/CC (34,7%; 196/565). Entre ambos grupos, no encontramos diferencias en respuesta viral sostenida, carga viral basal, distribución de genotipos virales, esteatosis, fibrosis avanzada o genotipo de IL28B. Al analizar parámetros bioquímicos, no encontramos diferencias en HOMA, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total. De manera similar, los parámetros hematológicos basales no mostraron diferencias en plaquetas y neutrófilos, incluido la Hb basal ($14,77 \text{ g/dL} \pm 1,39 \text{ g/dL}$ vs $14,99 \text{ g/dL} \pm 1,35 \text{ g/dL}$; $p = 0,07$). Sin embargo, KLF12-TT se asoció de manera significativa con el desarrollo de anemia durante el tratamiento (27,4%; 101/368) vs 17,3%; 34/196) ($p = 0,007$). A pesar de no mostrar diferencias en Hb basal, la Hb nadir sí fue significativamente inferior en KLF12-TT respecto a KLF12-CT/CC ($11,16 \text{ g/dL} \pm 1,53 \text{ g/dL}$ vs $11,48 \text{ g/dL} \pm 1,63 \text{ g/dL}$; $p = 0,023$). Dentro de los pacientes con KLF12-TT que desarrollaron anemia, la Hb nadir fue muy inferior respecto a los que no la desarrollaron ($9,28 \text{ g/dL} \pm 0,73 \text{ g/dL}$ vs $11,88 \text{ g/dL} \pm 1,09 \text{ g/dL}$; $p = 0,0001$). En el análisis multivariante, KLF12-TT [OR 1,69 (IC95%: 1,05-2,73); $p = 0,030$], la Hb basal [OR 1,57 (IC95%: 1,33-1,86); $p = 0,0001$] y la edad [OR 0,97 (IC95%: 0,95-0,99); $p = 0,016$] se relacionaron de manera independiente con el desarrollo de anemia.

Conclusiones: La presencia del genotipo KLF12-TT en pacientes con infección por hepatitis C en tratamiento con interferón y ribavirina se asocia de manera significativa al desarrollo de anemia, por lo que habría que monitorizar más de cerca a estos pacientes.

EL RETRASO EN LA REGENERACIÓN HEPÁTICA EN RATONES DEFICIENTES EN EL GEN LDLR ESTÁ ASOCIADO A UNA ALTERACIÓN EN EL PERFIL DE CITOCINAS, FACTORES DE CRECIMIENTO Y LÍPIDOS

M. Pauta^a, N. Rotllan^b, F. Vales^b, R.M. Allen^c, D.A. Ford^c, M. Marí^d, W. Jiménez^{a,e}, A. Baldán^c, M. Morales-Ruiz^a y C. Fernández-Hernando^b

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular. Centro Esther Koplowitz. IDIBAPS. CIBERehd. Hospital Clínic de Barcelona. España.

^bDepartments of Medicine. Leon H. Charney Division of Cardiology and Cell Biology and the Marc and Rutie Bell Vascular Biology and Disease Program. New York University School of Medicine. New York. EE.UU.

^cEdward A. Doisy Department of Biochemistry and Molecular Biology and Center for Cardiovascular Research. Saint Louis University. Saint Louis. MO. EE.UU.

^dDepartment of Cell Death and Proliferation. Liver Unit-Hospital Clínic-IDIBAPS. CIBERehd. Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona. España.

^eDepartamento de Ciencias Fisiológicas I. Universidad de Barcelona. España.

Introducción: En las primeras fases de la regeneración hepática, y tras una hepatectomía parcial (HP), los hepatocitos acumulan cantidades significativas de lípidos que forman estructuras especiales denominadas lipid droplets (LD). Se desconoce el mecanismo molecular causante de esta esteatosis transitoria así como su regulación en el contexto de trastornos lipídicos como la hipercolesterolemia. Algunos estudios sugieren la participación del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDLR) en la acumulación lipídica intra-hepatocítica. El objetivo del estudio fue, por tanto, el de investigar el proceso de regeneración hepática en ratones deficientes en el gen que codifica LDLR (LDLR-/-).

Métodos: Se les practicó una hepatectomía parcial a ratones C57BL/6J LDLR+/+ y LDLR-/- siguiendo el protocolo descrito por Higgins y cols.

Resultados: En condiciones basales, los ratones LDLR-/- presentaron niveles circulantes de colesterol significativamente superiores a los ratones LDLR+/+ ($267,7 \pm 2,5$ vs $56,86 \pm 1,67$). La HP en los ratones LDLR-/- estuvo asociada a una disminución significativa de la expresión de TNF-α, de HGF y de la concentración sérica de albúmina durante las primeras 12 horas post-HP, en comparación con los ratones LDLR+/+. Además, los ratones LDLR-/- experimentaron un retraso significativo en la cinética de expresión de la interleucina-6 que se tradujo en una expresión máxima al cabo de 24 horas post-HP, en comparación con el punto máximo de expresión en los ratones LDLR+/+ (12 horas post-HP). Estas anomalías en la expresión de citocinas y factores de crecimiento estuvieron asociadas a una regeneración hepática deficiente, evidenciada al cabo de 48 horas post-HP, y que fue cuantificada mediante la detección del antígeno de proliferación Ki67 y la medición del cociente "peso de hígado regenerado/peso corporal". El análisis lipídomico de los hígados regenerados en los ratones LDLR-/- reveló un perfil compatible con quiescencia hepatocelular que contrastó con el perfil lipídomico proliferativo detectado en el grupo LDLR+/+. El perfil lipídomico de los ratones LDLR-/- se caracterizó por la presencia de un alto contenido de ésteres de colesterol y ceramidas y niveles significativamente inferiores de fosfatidilcolina, en comparación con los ratones LDLR+/+.

Conclusiones: Este estudio demuestra que la ausencia del gen LDLR está asociada a cambios significativos en el lipidoma hepático/circulante y a una deficiente regeneración hepática en ratones tras HP. Estos datos sugieren que el análisis del lipidoma podría tener utilidad como valor pronóstico en el contexto de la resección hepática terapéutica.

EL MANEJO TERAPÉUTICO ESCALONADO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE BUDD-CHIARI LOGRA UN EXCELENTE PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

S. Seijo^a, A. Plessier^b, J. Hoekstra^c, A. Dell'Era^d, D. Mandair^e, K. Rifai^f, J. Trebicka^g, I. Morard^h, L. Lasserⁱ, J.G. Abraldes^a, S. Darwish Murad^c, J. Heller^g, A. Hadengue^h, M. Primignani^j, E. Elias^e, H.L.A. Janssen^c, D.C. Valla^b y J.C. García-Pagán^a

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática. Hospital Clínic. IDIBAPS. CIBEREHD. Barcelona. España.

^bHepatology. Hôpital Beaujon. AP-HP. INSERM-U773 & University Paris-7. Clichy. Francia.

^cDepartment of Gastroenterology and Hepatology. Erasmus University Medical Center Rotterdam. Rotterdam. Países Bajos.

^dDepartment of Medical Sciences. Università degli Studi di Milano. UOC Gastroenterology 3 Ospedale L. Sacco Milano. Italia.

^eLiver Unit. Queen Elisabeth Hospital Birmingham. Birmingham. Reino Unido.

^fDepartment of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology. Hannover Medical School. Hannover. Alemania.

^gDepartment of Internal Medicine I. University Hospital of Bonn. University of Bonn. Alemania.

^hDivision of Gastroenterology and Hepatology. Geneva University Hospitals. Geneva. Suiza.

ⁱDepartment of Hepatogastroenterology. Centre Hospitalier Universitaire Brugmann. Bruxelles. Bélgica.

^jGastroenterology Unit 1. Fondazione IRCCS Ca Granda. Ospedale Maggiore Policlinico. Milan. Italia.

Introducción y objetivos: El síndrome de Budd-Chiari (SBC) es una enfermedad rara y grave causada por la obstrucción al flujo venoso hepático. Nuestro objetivo fue evaluar el pronóstico a largo plazo e identificar los factores asociados en pacientes con SBC que

recibieron una estrategia de tratamiento progresivamente invasiva dependiendo de la respuesta.

Métodos: Se incluyeron 157 pacientes diagnosticados de SBC en 9 países europeos, incluidos previamente en un estudio multicéntrico prospectivo, en los que se extendió el seguimiento 3 años.

Resultados: El seguimiento medio fue de 50 meses (rango, 0,1 a 74). Durante el estudio, 88 pacientes (56%) recibieron al menos un tratamiento invasivo (22 pacientes angioplastia/trombolisis, 62 TIPS, 20 OLT) y 36 pacientes fallecieron. La probabilidad de estar vivo sin tratamientos invasivos fue del 45% al año y 29% a los 5 años. El score de Rotterdam (que se incluye el tiempo de protrombina, la bilirrubina y la presencia/ausencia de encefalopatía y ascitis,) fue el único parámetro capaz de predecir supervivencia libre de tratamientos invasivos. Por otro lado, la probabilidad de supervivencia fue del 88% al año y 74% a los 5 años. El score BCS-TIPS PI (que incluye la edad, la bilirrubina y el INR) fue el único factor predictivo de supervivencia.

Conclusiones: Este estudio confirma, en una amplia cohorte de pacientes con SBC recogidos en un corto periodo de tiempo, que el manejo terapéutico secuencial proporciona una buena supervivencia a largo plazo. Además, este estudio valida el uso del score de Rotterdam para la predicción de la supervivencia libre de intervención y el score BCS-TIPS PI para supervivencia.